

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР

ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

проф. Н. Б. МЕДВЕДЕВА

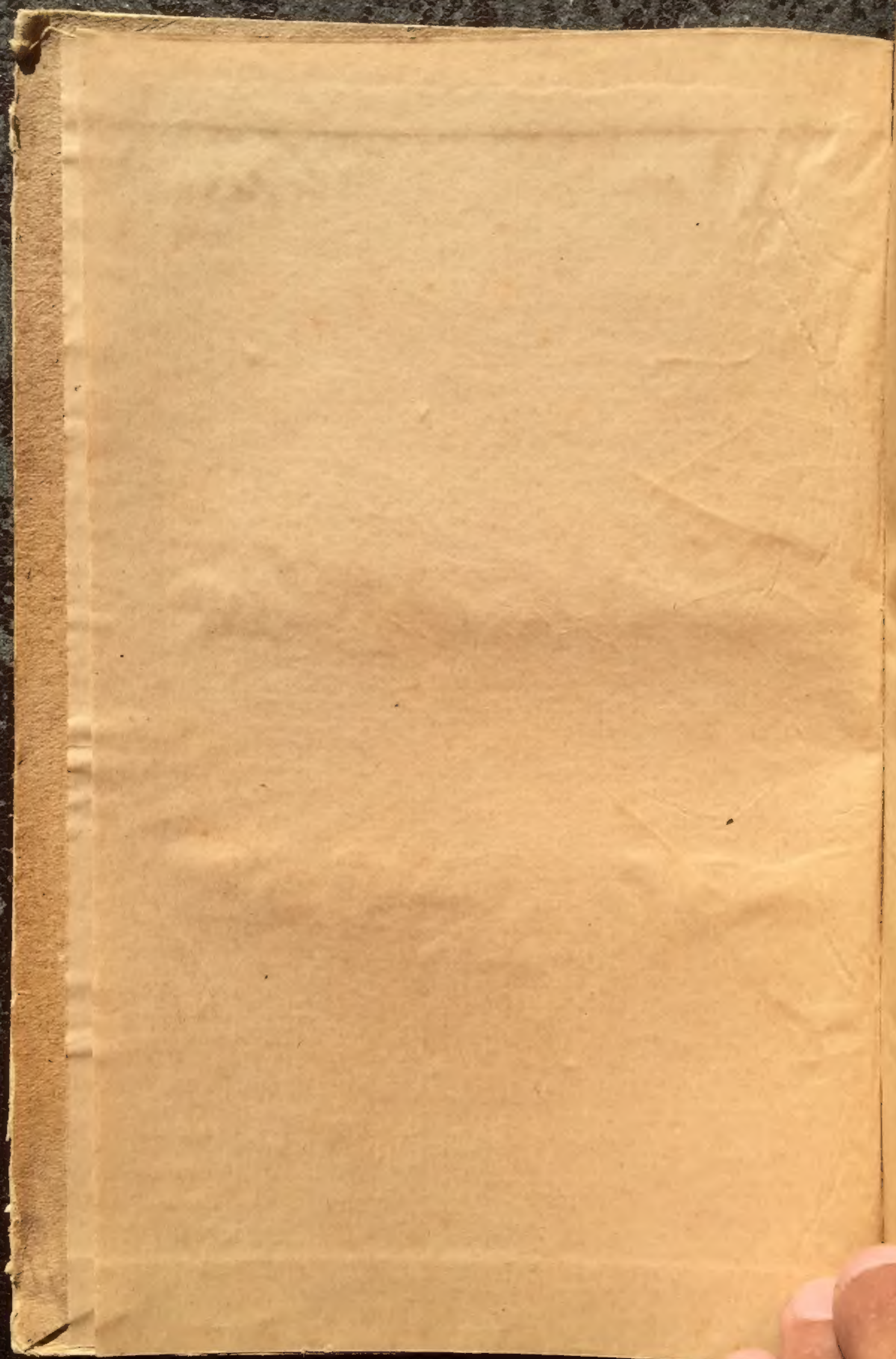
член-кор. Академии Наук Украинской ССР

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Под редакцией
академика А. А. БОГОМОЛОВА

ИЗДАТЕЛЬСТВО
КИЕВ

В УССР
1946



Профессор Н. Б. МЕДВЕДЕВА
член-корреспондент Академии Наук Украинской ССР

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Под редакцией и с предисловием
академика А. А. БОГОМОЛЬЦА

ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР
КИЕВ 1946

Профессор Н. Б. МЕДВЕДЕВА
член-корреспондент Академии Наук Украинской ССР

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА. ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ.
ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА. НАДПОЧЕЧНИКИ.
ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ. ГИПОФИЗ

ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР
КИЕВ 1946

ной ССР
1946

Ответственный редактор акад. А. А. Богомолец

ОГЛАВЛЕНИЕ

Глава первая
ЦИТОЛОГИЯ

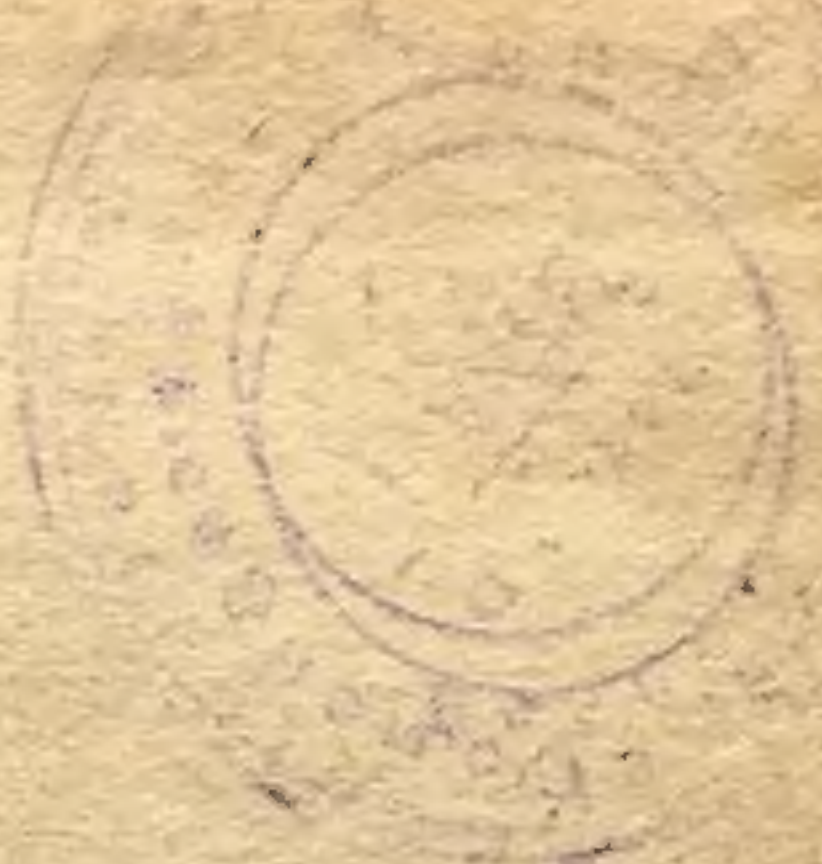
Структура ядерной мембраны и ее
роль в жизни клетки (А. А. Богомолец)
Тканевая мембрана (А. А. Богомолец)
Восстановление ядерной мембраны
после ее повреждения (А. А. Богомолец)
Взаимодействие между ядром и цитоплазмой (А. А. Богомолец)

Взаимодействие между ядром и цитоплазмой
(А. А. Богомолец)
Взаимодействие между ядром и цитоплазмой
(А. А. Богомолец)

Структура цитоплазматической мембраны
(А. А. Богомолец)
Структура цитоплазматической мембраны
(А. А. Богомолец)

Структура цитоплазматической мембраны
(А. А. Богомолец)
Структура цитоплазматической мембраны
(А. А. Богомолец)

Структура цитоплазматической мембраны
(А. А. Богомолец)
Структура цитоплазматической мембраны
(А. А. Богомолец)



ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	IX
-----------------------	----

Глава первая (девятнадцатая)

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Структура щитовидной железы и ее гормона. Структура щитовидной железы у высших животных (4). Щитовидная железа у разных видов животных (8). Патологические изменения в щитовидной железе (9). Химия щитовидной железы и тиреоидного гормона (16)	3
Недостаточность щитовидной железы. Экспериментальная тиреоидэктомия (29). Экспериментальный зоб (37). Тиреоидная недостаточность в клинике (42)	29
Влияние тиреоидного гормона. Влияние щитовидной железы на обмен веществ (50). Ростовое и морфогенетическое значение щитовидной железы (84). Значение щитовидной железы для метаморфоза (93). Влияние щитовидной железы на нервную систему (98). Влияние щитовидной железы на систему кровообращения (110)	50
Судьба тиреоидного гормона в организме	116
Регуляция функции щитовидной железы	122

Глава вторая (двадцатая)

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Структура паращитовидных желез	137
Патологические изменения паращитовидных желез	140
Недостаточность паращитовидных желез. Экспериментальная паратиреоидная недостаточность (142). Паратиреоидная недостаточность в клинике (147). Трофические нарушения при гипофункции паращитовидных желез (152). Некоторые факторы, влияющие на развитие паратиреопривной тетании (153). Попытки заместительной терапии паратиреопривной тетании (155). Теория анти-токсической функции паращитовидных желез (159)	142

VI

Регуляция секреторной деятельности паращитовидных желез	162
Влияние паращитовидных желез на обмен веществ	163
Гиперпаратиреонизм у человека. Гиперпаратиреонидные поражения костной системы (174). Поражение мышечной системы при гиперпаратиреонизме (176)	173

Глава третья (двадцать первая)

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Строение поджелудочной железы	183
Недостаточность поджелудочной железы в условиях эксперимента	187
Клинический диабет	206
Попытки заместительной терапии гормональной недостаточности поджелудочной железы	223
Инсулин. Химия инсулина (230). Источник и судьба инсулина в животном организме (239). Влияние инсулина на изолированные органы (243). Влияние инсулина на организм (246). Инсулиновая интоксикация и гиперинсулинизм (262). Механизм действия инсулина (273). Регуляция выработки инсулина (275). Инсулярная ткань и железы внутренней секреции (283)	230
Липокаическое вещество	290
Ваготонин	290
Ангиоксил	296

Глава четвертая (двадцать вторая)

НАДПОЧЕЧНИКИ

Введение	301
Экспериментальная недостаточность надпочечников. Острая недостаточность надпочечников. Эпинефректомия (302). Хроническая недостаточность надпочечников (314)	302
Интерреналовая ткань, кортикальное вещество надпочечника. Добавочная интерреналовая ткань (318). Химический состав коры надпочечника и кортикальные препараты (319). Функции интерреналовой ткани: интерреналовая ткань, как участник выработки адреналина или проадреналина (339); антитоксическая функция интерреналовой ткани (342); интерреналовая ткань, как фактор роста (348); взаимоотношение интерреналовой ткани с железами внутренней секреции (351); интерреналовая ткань и обмен веществ (372). Применение кортикальных препаратов в эксперименте и в клинике (419)	315

VII

Мозговое вещество надпочечника. Адреналин — гормон мозгового вещества надпочечника (431). Судьба адреналина (443). Действие адреналина (446). Адреналовая система и обмен веществ (455). Физиологическая адреналинемия (462). Адреналиновая интоксикация (465). Адреналовая система и железы внутренней секреции (468). Значение надпочечников в некоторых клинических патологических состояниях (475)	429
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

Глава пятая (двадцать третья)

ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Строение половых желез	481
Химическая природа половых гормонов и химия половых желез. Происхождение половых гормонов (515)	488
Кастрация. Попытки заместительной терапии кастрации (532)	529
Влияние половых гормонов на половую систему. Роль половых гормонов в сексуальном цикле (546)	536
Значение гипофиза в развитии половых желез и в течении половых циклов	552
Судьба половых гормонов в организме	569
Ростовое значение половых гормонов и эстрогенных веществ	573
Значение половых гормонов в обмене веществ	588
Некоторые формы нарушения гормональной функции половых желез у человека	602

Глава шестая (двадцать четвертая)

ГИПОФИЗ

Вступление	609
Структура гипофиза	611
Физиологические изменения структуры гипофиза. Патологические изменения гипофиза (626). Гомологи гипофиза у беспозвоночных (636)	622
Химический состав гипофиза	640
Гипофизарная недостаточность. Гипофизарная недостаточность в эксперименте (644). Гипофизарная недостаточность в клинике (665)	644
Влияние гипофиза. Влияние гипофиза на обмен веществ (676). Значение гипофиза для роста (708). Значение гипофиза для двигательных реакций (721)	676
Взаимоотношение гипофиза и нервной системы	728
«Антигенное» свойство гипофизарных гормонов	734

ПРЕДИСЛОВИЕ

За последние 20 лет в области экспериментальной эндокринологии и химии гормонов выполнено огромное количество работ.

Среди этих работ немало таких, которые внесли весьма существенные новые данные в учение о внутренней секреции. Особенно большим изменениям подверглось учение о внутренней секреции мужских и женских половых желез, коры надпочечников, гипофиза; заново создана биохимия половых гормонов, сделаны большие усилия для выяснения химической природы гормонов коры надпочечников, причины жизненной необходимости которых все еще остаются загадочными.

Наряду с значительным количеством исследований, создающих новую эпоху в области эндокринологии, за этот же период времени опубликовано весьма большое количество работ, не только не способствующих разъяснению актуальных вопросов в учении о внутренней секреции, но, напротив, еще более увеличивающих существующую путаницу.

Ярким примером последней может служить применяемое без критики современное учение о внутренней секреции мозгового придатка, согласно которому уже сейчас гипофизу приписывается выработка 41 специфического гормона! При этом совершенно игнорируется необходимость при анализе действия гормона на тот или иной орган учитывать, как на это я указывал уже много лет назад, детерминированную свойствами этого органа его специфическую реактивность.

Огромное значение нормальной и патологической физиологии внутренней секреции для медицины делает крайне необходимым подведение итогов многочисленных, выполненных за последние 20 лет, исследований в области экспериментальной эндокринологии, критическое рассмотрение и возможное обобщение полученных результатов. Такую попытку сделали M. Lucien, J. Parisot, G. Richard в их „*Traité d'endocrinologie*“.

Однако, авторам, несмотря на большой объем их труда (4 тома), не удалось полностью охватить подлежащий рассмотрению материал. К тому же изданное в 1925—1934 гг., это руководство уже в значительной мере устарело. Появившиеся в последнее время в США однотомные курсы эндокринологии Loswenberg'a (1941) и Werner'a (1942) носят преимущественно клинический характер.

Тем более своевременным является опубликование труда профессора Н. Б. Медведевой: „Экспериментальная эндокринология“.

Автор проделал огромную работу. Книга профессора Медведевой с большой полнотой отражает современное состояние экспериментальных данных учения о внутренней секреции в мировой литературе. Автор, однако, не ограничивает этим свою задачу.

Ознакомление с современным состоянием учения о внутренней секреции по книге профессора Медведевой значительно облегчается сделанным в каждой главе обобщающим критическим анализом приводимых данных. Благодаря этому индивидуальное физиологическое значение каждой железы внутренней секреции вырисовывается перед читателем в ясных и определенных очертаниях. Одновременно автор указывает на вопросы, еще требующие своего разрешения, намечая, таким образом, пути дальнейших исследований.

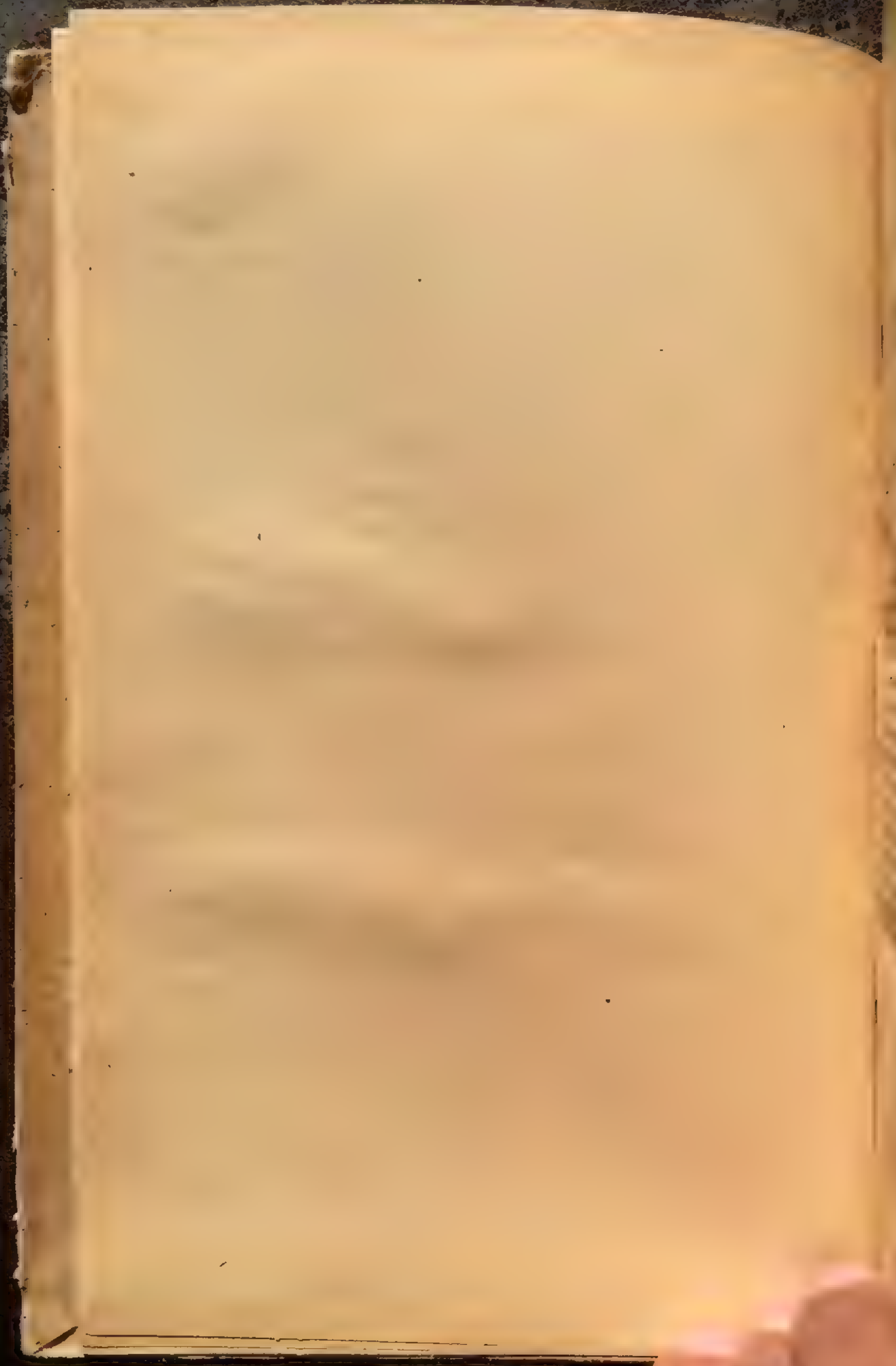
Профессор Н. Б. Медведева немало поработала в области эндокринологии и экспериментально. Ценные данные внесены ею в учение о влиянии на клеточные функции паразитовидных желез и гипофиза. Ею представлены биохимические доказательства неврокринной функции хромаффинных клеток. Наконец, профессору Медведевой принадлежит выяснение огромного значения коры надпочечников в репарационной фазе углеводного обмена. Открытие Н. Б. Медведевой „гормона отдыха“—кортикалина в секрете коры надпочечников, на мой взгляд, является наибольшим успехом современной экспериментальной эндокринологии в области учения о внутренней секреции коры надпочечников. Оно обещает также новые методы лечения некоторых астенических состояний организма.

Как видно из сказанного, „Экспериментальная эндокринология“ Н. Б. Медведевой представляет исключительный интерес и является весьма ценным вкладом в учение о внутренней секреции.

Книга проф. Медведевой составилась из ряда монографических глав, написанных ею для третьего тома выходящего под моей редакцией обширного „Руководства по патологической физиологии“. Принимая во внимание ограниченный тираж „Руководства“ и необходимость дать широким врачебным кругам возможность ознакомиться с современным состоянием учения о внутренней секреции, мы считаем необходимым выпустить „Экспериментальную эндокринологию“ профессора Н. Б. Медведевой отдельным изданием.

Академик А. А. Богомолец

3/VI.1946 г.



Проф. Н. Б. МЕДВЕДЕВА
чл.-корресп. АН СССР

ГЛАВА ДЕВЯТНАДЦАТАЯ

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Вступление.

Структура щитовидной железы у высших животных.

Щитовидная железа у разных видов животных.

Патологические изменения в щитовидной железе.

Химия щитовидной железы и тиреоидного гормона.

Недостаточность щитовидной железы.

А. Экспериментальная тиреоидэктомия.

В. Экспериментальный зоб.

С. Тиреоидная недостаточность в клинике.

Влияние тиреоидного гормона.

А. Влияние щитовидной железы на обмен веществ.

В. Ростовое и морфогенетическое значение щитовидной железы.

С. Влияние щитовидной железы на нервную систему.

Д. Влияние щитовидной железы на систему кровообращения.

Е. Щитовидная железа и защитные реакции организма.

Судьба тиреоидного гормона в организме.

Регуляция функции щитовидной железы.



ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Проф. Н. Б. Медведева

Щитовидная железа, благодаря своему анатомическому расположению, как орган довольно крупный и расположенный поверхностно, была известна очень давно. Упоминание о ней, конечно, не как об органе внутренней секреции, упоминание только анатомическое можно встретить уже у Galien'a. В противоположность прочим эндокринным железам, функция щитовидной железы, как органа внутренней секреции стала известна сначала клиницистам, потом физиологам и экспериментаторам. „La thyroïde eut ce sort singulier d'être découverte par les cliniciens qui montreront aux physiologistes l'importance capitale de cette glande“ (Lucien, Parisot, Richard). Первые описания экзофтальмического зоба относятся к 1835 г. (Graves) и к 1840 г. (Basedow), тогда как объектом экспериментального исследования щитовидная железа стала только в 1856 г.

Однако, в первое время экспериментальное исследование было значительно затруднено неудачными попытками тиреоидектомии. Долгое время не находил себе объяснения факт быстрой гибели после тиреоидектомии одних животных и довольно благополучное длительное переживание тиреоидектомии другими животными. В 1856—1858 гг. Schiff представил в Королевскую академию наук в Копенгагене данные о выживании одних животных и о быстрой гибели других после тиреоидектомии. Хотя в это время Cl. Bernard'ом щитовидная железа уже была признана железой внутренней секреции, данные Schiff'a не привлекли к себе внимания. Они были забыты до 1884 г., когда Schiff, на основании уже большого экспериментального материала, пришел к заключению, что тотальная тиреоидектомия в большинстве случаев переносится кроликами и крысами и в большинстве случаев оканчивается смертельной для собак и кошек. Так, из оперированных им 60 собак уцелела только одна, а остальные погибли при явлениях нарушения движения, чувствительности и кровообращения или, в случаях более длительного переживания, при явлениях тяжелого трофического наруше-

ния. В этом же году Gley суммировал данные 300 случаев полной тиреоидэктомии, подтверждая в общем данные Schiff'a: тиреоидэктомия смертельна для собаки, кошки и обезьяны и несмертельна для животных травоядных.

В настоящее время, после открытия Sandström'ом паращитовидной железы, после дальнейшего исследования ее функции эти противоречия стали вполне понятны. Удаление щитовидной железы не смертельно ни для каких животных. Но если вместе со щитовидной железой удаляются включенные в нее и расположенные на ее поверхности паращитовидные железы, наступает быстрая гибель от недостаточности паращитовидных желез, но не щитовидной железы. Понятно различное отношение к тиреоидэктомии животных плотоядных и травоядных. У травоядных, почти как правило, имеются эпителиальные тельца, расположенные вне щитовидной железы, т. е. сохраняющиеся после тотальной тиреоидэктомии. У плотоядных же животных, почти как правило, таких щитовидных желез нет или они имеются в недостаточном количестве. Поэтому тиреоидэктомия у плотоядных животных, если она производится без специальной предосторожности, является тиреопаратиреоидектомией, и оперированное животное погибает от острой недостаточности паращитовидной железы.

Структура щитовидной железы у высших животных

У высших животных щитовидная железа представляет собой парный орган, расположенный по левую и правую стороны гортани под мышечным слоем шеи. У человека щитовидные железы соединены широким перешейком, так что парность органа у человека теряется.

Щитовидная железа состоит из многих отдельных фолликулов, или везикул—полостей, выстланных эпителием и выполненных коллоидом. Между везикулами лежат компактные скопления эпителиальных клеток, соединительнотканые прослойки, многочисленные кровеносные сосуды. Что касается функционального единства или различия между отдельными эпителиальными элементами, то со времени Langendorf'a принято различать два вида клеток—клетки главные и коллоидные. Главные клетки значительно более многочисленны. Протоплазма их светла. Ядро кругло или овально, богато хроматином. Протоплазма коллоидных клеток темна. Ядро мало, как бы сморщено, пикнотично. Главные и коллоидные клетки—одни и те же, но находящиеся в разных фазах секреторного процесса. Начало секреторного процесса выражается появлением в главной клетке тонкой зернистости. Anderson,

описал появление в тиреоидных клетках хромофобной и хромофильной зернистости, или хромофобных и хромофильных капельных включений. Две разных формы включений описал и Galeotti в щитовидной железе черепахи. Celestino da Costa различал в тиреоидных клетках сидерофильную, т. е. окрашивающуюся железным гематоксилином, и эозинофильную зернистости. Дальнейшее исследование подтвердило существование базофильных и ацидофильных включений. Жировые включения в виде однопреломляющих капель, окрашивающихся суданом и нильской синькой, описаны впервые Перемежко, потом Müller'ом, Ebner'ом и Erdheim'ом. В эмбриональной железе таких включений нет. Они появляются в первые месяцы внеутробной жизни, накапливаются с возрастом и особенно заметно увеличиваются в старости. Располагаются они преимущественно по свободному, обращенному в просвет везикулы краю клетки.

Очень часто в эпителии щитовидной железы обнаруживаются вакуоли, которые одними исследователями рассматриваются, как проявление секреции, другими—как проявление экскреции гормона. Guyénot даже по числу вакуолей оценивал функциональную активность железы. При эмбриональном развитии вакуоли образуются раньше образования коллоида. После парциальной тиреоидэктомии остаток щитовидной железы приходит в состояние усиленной деятельности. И в этих условиях возникновение вакуолей опережает образование коллоида. Таким образом, вероятно, что образование вакуолей связано с образованием секрета (Winiwarter).

Эпителий везикула при нормальном спокойном состоянии щитовидной железы располагается одним слоем. Диаметр эпителиальной клетки—около 15 микронов. При спокойном состоянии эпителиальная клетка имеет форму, близкую к кубической. При повышении функциональной активности эпителий вытягивается в длину и принимает все более цилиндрическую форму. Наоборот, понижение активности сопровождается уплощением эпителия. Поэтому высота эпителия считается одним из критериев степени активности щитовидной железы.

Goetsch оценивал степень активности щитовидной железы по числу митохондрий. Cramer и Ludford, подтверждая это положение, описали переход от покоя к активности с вытягиванием эпителия в высоту, с увеличением числа митохондрий. Из наблюдения над щитовидной железой саламандры Uhlenhuth связывает активность с состоянием аппарата Golgi. Действительно, вид аппарата Golgi меняется с переходом щитовидной железы из состояний покоя к состоянию активности. Так, у свинки через два часа после введения ей гипо-

физарного препарата щитовидная железа увеличивается, гиперемизируется, коллоид из нее уходит, аппарат Golgi подвергается гипертрофии (Krogh, Okkels). Подобные изменения в щитовидной железе под влиянием гипофизарного гормона Severinghaus описал и у животных других видов: коллоид скапливается каплями около расширенных ходов Golgi.

Полость везикулы выполнена коллоидом—полужидкой, темноватой, аморфной массой, продуктом тиреоидных клеток. Большинство исследователей в настоящее время считается признанным, что коллоид везикул есть нормальный секреторный продукт клеток, что из везикул этот секреторный продукт поступает в кровь. Однако, некоторые исследователи признают его гормональным резервом. Согласно этому воззрению, гормон уходит из железы по интерстициальным пространствам, попадая прямо из них в кровь. Исходя из направления ходов Golgi в тиреоидном эпителии, Cowdry признавал двойное направление секреции—в межклеточные пространства с дальнейшим переходом в лимфатические и в кровеносные сосуды и второе направление—в везикулы. Как на аргумент возможности поступления гормона прямо в кровь без предварительного поступления в везикулы, Takagi указывает на морфологические признаки секреторной активности в клетках, расположенных между везикулами, т. е. непосредственно с везикулами не сообщающихся. В тиреоидных опухолях секреция, пока она происходит, идет в двух направлениях—в сторону везикул и в сторону, противоположную везикулам (Masson).

Процесс всасывания коллоида из везикул происходит по-разному: путем транссудации через эпителий, путем прохождения между эпителиальными клетками и путем разрыва везикул. Прохождение между эпителиальными клетками становится возможным, благодаря растяжению стенки везикулы скопившимся в нем коллоидом. Щитовидная железа очень богата лимфатическими сосудами. В этих сосудах обнаруживается коллоид (Blondl, Langendorf, Renault).

Структура щитовидной железы претерпевает некоторые изменения с возрастом. У человеческого зародыша зачаток щитовидной железы определяется уже при длине зародыша в 1,38 мм (Румянцев). У зародыша 16,5 мм можно видеть первые везикулы. У зародыша 18 мм появляются первые следы коллоида (Lewi). С третьего месяца эмбриональной жизни щитовидная железа начинает секреторную деятельность (Pende, Vermer). Дальше до рождения щитовидная железа развивается анатомически, но пребывает в состоянии слабой активности. В первом году жизни в щитовидной железе преобладают компактные скопления эпителия. Везикул мало. Они очень различны по величине. Преобладают везикулы с

маленькой полостью. Но между ними находятся отдельные крупные везикулы, растянутые коллоидом, как в железе взрослого. Начиная с шестого месяца внутриутробной жизни эпителий щитовидной железы подвергается дегенерации и десквамации. Реставрация этого погибшего эпителия совершается уже после рождения. С возрастом везикулы становятся более равномерными. С возрастом все большее развитие приобретает межвезикулярная соединительная ткань, так что в старости щитовидная железа подвергается настоящему склерозу. Эпителиальная ткань редуцируется и подвергается простой атрофии (Pilliet, Müller, Clerc, Parhon). Застой коллоида в старости обуславливает растяжение везикул с образованием некоторого подобия кист. В эпителиальных клетках скопляются жир, иногда желтый пигмент липоидной природы. Везикулы атрофируются, как бы сморщиваются. Содержание коллоида во многих из них уменьшается. Нередко коллоид становится гиперхромным. Однако, несмотря на некоторую старческую атрофию, щитовидная железа относится к органам, функционирующим в течение всей жизни.

Smith и Starkey гистологически исследовали щитовидную железу мыши в разные периоды жизни—от дня рождения до 250 дня жизни. У новорожденного мышенка идет энергичная организация везикул. В эпителиальных клетках много вакуолей с бледноокрашивающимся содержимым, что придает железе вид, соответствующий состоянию высокой секреторной активности. В течение первых двух недель жизни образуется много мелких и средних везикул. В них собирается коллоид. У 27-дневного мышенка железа имеет больший размер и содержит больше коллоида. В возрасте 30—38 дней железа имеет вид особенно энергично функционирующей. В ней много активного эпителия и много коллоида. К 60-му дню намечается определенный порядок в расположении везикул: крупные—к наружной стороне железы, мелкие—к медиальной. Далее везикулы начинают сравниваться по величине. Начиная с 220 дня жизни мыши в щитовидной железе появляются широкие зоны кистозной дегенерации в центре железы, причем растягивающиеся кисты сдавливают прилежащие везикулы.

Особенностью щитовидной железы является ее чрезвычайно обильное кровоснабжение. По быстроте кровообращения щитовидная железа занимает первое место среди всех органов. За минуту на 100 г щитовидной железы проходят $560,0 \text{ см}^3$ крови. Если сравнить эту величину со средними величинами скорости кровообращения в других органах, то будет ясно исключительное положение щитовидной железы. Так, весьма сильно васкуляризированный орган—почка за минуту на 100 г пропускает в среднем 150 см^3 крови. Через голову на

100 г за минуту проходят 20 см³ крови, через покоящуюся мышцу—12 см³, через целую человеческую ногу—5 см³ крови.

Физиологическая гиперфункция щитовидной железы сопровождается нормальной беременностью, родами, лактацией. Многочисленные и очень старые наблюдения указывают на постоянное увеличение щитовидной железы у беременной женщины. У животных гиперфункция щитовидной железы при нормальной беременности доказана и микроскопически. Железа гиперемиируется. Это переполнение кровью—одна из причин увеличения объема железы (Spirito). Эпителиальные клетки принимают цилиндрическую форму и вид, соответствующий состоянию живой секреторной активности. Клетки гипертрофируются и размножаются (Engelhorn) настолько, что иногда щитовидная железа приобретает аденоматозный вид (Albeck). В эпителии накапливается фуксинофильная зернистость (D'Amato). Появляется много мелких везикул (Borzytowski, Parhon). Коллоид разжижается и всасывается по лимфатическим сосудам в большем количестве, чем у небеременных животных. Физиологическая гиперфункция наблюдается при охлаждении тела, когда для поддержания нормальной температуры организм должен усиливать экзотермические процессы обмена.

Физиологическая гипофункция щитовидной железы наступает у зимнеящих животных во время зимнего сна. У сурка, летучей мыши, ежа, черепахи во время сна щитовидная железа уменьшается размером и приобретает атрофичный вид. Эпителиальные клетки становятся плоскими, теряют зернистость. Ядра приобретают пикнотический вид. Во многих везикулах совсем не остается коллоида. Эта физиологическая гипофункция щитовидной железы есть, вероятно, одно из условий зимнего сна. С таким представлением хорошо согласуется факт пробуждения спящего животного от введения тиреоидного гормона. Физиологическая гипофункция щитовидной железы наступает во время пребывания животного при высокой температуре среды, когда для сохранения нормальной температуры тела оказывается необходимым ограничивать экзотермические процессы обмена. У человека состояние физиологической гипофункции щитовидной железы можно видеть в старческом возрасте.

Щитовидная железа у разных видов животных

Щитовидная железа есть у всех позвоночных. Филогенетически Müller производит ее от эндостия *tunicata* и *amphioxus*. У этих животных это—одновременно реснитча-

тый и железистый орган, выделяющий помимо специфического секрета, слизь. У *pteronizon* во время метаморфоза эндостиль исчезает и замещается везикулярной тканью. Везикулы имеют разную форму. Чаще всего они вытянуты. Они выстланы эпителием и содержат жидкость, похожую на коллоид. Это образование щитовидной железы во время метаморфоза описано van Beneden'ом, Yulin'ом, Reese, Marine'ом.

У рыб щитовидная железа несколько различается у отдельных видов. У телеостов щитовидная железа не имеет характера компактного, собранного в одной капсуле органа. Это большие или меньшие группы везикул, расположенные в соединительной ткани главным образом по вентральной поверхности грудной и брюшной аорты. У селажий щитовидная железа представляет собой более организованный, непарный, медиально расположенный орган. У *elasmobranchia* это — хорошо оформленный орган, одетый капсулой и расположенный поверхностно. У амфибий это — парный орган, расположенный поверхностно, имеющий относительно малый размер. Например, у тритона диаметр щитовидной железы не превосходит 1 мм. Щитовидная железа описана у пресмыкающихся — у ящерицы, ужа, гадюки, змеи-медяницы, крокодила. У птиц щитовидная железа представляет собой круглое парное образование.

Патологические изменения в щитовидной железе

Патологические изменения в щитовидной железе могут быть врожденными и приобретенными. В редких случаях врожденной тяжелой микседемы дело идет о полной или почти полной агенезии щитовидной железы. На шее, на месте, где полагается быть щитовидной железе, обнаруживается фиброзное образование, иногда с остатками атрофичной эпителиальной, расположенной в виде кист ткани. Иногда у таких субъектов около трахеи и под грудиной обнаруживаются небольшие эпителиальные скопления с тенденцией к везикулярному расположению клеток — попытка викарирования недостающей щитовидной железы. Атрофия, начинающаяся уже после развития железы, т. е. атрофия приобретенная тоже может привести щитовидную железу в состояние полной не деятельности, как и врожденная агенезия. Такая атрофия, развивающаяся во время и после хронических воспалений железы, завершается склерозированием и гибелью эпителия. Среди хронических инфекций особенно губительны в этом отношении инфекции туберкулезная и сифилитическая. Острые и подострые инфекции и интоксикации вызывают дегенера-

тивное состояние тиреоидного эпителия с очагами кровоизлияния, гнойного расплавления, омертвения. Такие участки по завершению инфекционного процесса подвергаются рубцеванию. Однако, такое гнездовое разрушение паренхимы, если только оно не захватывает слишком много тиреоидной ткани, редко приводит к состоянию клинической недостаточности, так как оставшаяся интактной тиреоидная ткань легко усиливает секреторную активность и гиперплазируется, так что организм не испытывает недостатка в тиреоидном гормоне.

Помимо локализации очагов инфекции в самой щитовидной железе, железа реагирует на общие инфекции и интоксикации явлениями раздражения и перерождения. Эксперимент показал, что интоксикация умеренной интенсивности приводит щитовидную железу в состояние раздражения. Таково влияние пилокарпина (Anderson), лейцина, нейрина, креатина, ксантина (Galeotti), физостигмина (Readelli, Guerrieri), иода, дифтерийного и тетанических ядов (Roger, Garnier, Tiberti), глистного яда (Berton, Simonini). Таково влияние желчи, всасывающейся при непроходимости желчного протока (Hurtle), и содержимого кишок, всасывающегося при непроходимости кишок (Tiberti). Таково влияние шлаков обмена, накапливающихся в организме животного после нефректомии (Tiberti).

Щитовидная железа собаки, свинки и кролика на введение в артерию разных бактерий реагирует одинаково: дегенерацией и десквамацией эпителия, исчезновением коллоида, изменением в сосудах. Так же влияет введение бактериальных токсинов. У человека щитовидная железа нередко поражается гриппозной инфекцией. Bougeois, Dupes, Plazy описали гнойный гриппозный тиреоидит, потребовавший хирургического вмешательства. Российский и Абрамова наблюдали 12 случаев постгриппозного тиреотоксикоза.

Клетки щитовидной железы, пока инфекция не приняла очень тяжелого характера, увеличиваются размером. В них накапливается зернистость. Коллоид быстрее, чем в норме, переходит в лимфатические пути. Но если инфекция действует очень сильно или долго, состояние раздражения сменяется состоянием угнетения щитовидной железы с застоем и сгущением коллоида, с уплощением эпителия, с потерей эпителиальных клеток зернистости, с дегенерацией, десквамацией и некрозом эпителиальных элементов. Так же реагирует на отравление и заражение щитовидная железа человека (de Quervain, Bérard, Parhon, Goldstein, Loeper, Esmonnet, Martini). Гиперемия, гиперсекреция с накоплением зернистости в клетках, ускоренное всасывание коллоида

сменяются явлениями истощения секреторной активности. Такой переход описан при оспе, скарлатине, брюшном тифе, малярии, бронхопневмонии, уремии. Дегенерация нередко завершается омертвением эпителия.

Редко сама щитовидная железа является ареной острого воспалительного процесса—тиреоидита. В патологически измененной щитовидной железе, в зобе острое воспаление развивается чаще, чем в железе, бывшей нормальной. Такое острое воспаление называется струмитом. Обычно такие воспаления являются осложнением общего инфекционного заболевания, как скарлатина, тиф, особенно—стрептококковый сепсис. Непосредственной причиной такого воспаления, часто бывающего геморрагическим и гнойным, являются часто бактериальные тромбы сосудов щитовидной железы. Если острое воспаление не ликвидируется, оно переходит в хроническое, характеризующееся необратимым прорастанием железы соединительной тканью—склерозированием ее. Некробиотические и склерозированные участки импрегнируются солями кальция. Эпителий подвергается атрофии, принимает плоскую форму, теряет зернистость. Ядро становится пикнотичным. Нередко рядом с такими атрофированными участками оказываются участки в состоянии повышенной активности, разрастающиеся до аденоматозного вида. Подобные разрастания отдельных участков на фоне общей атрофии можно видеть в склерозированных печени и почке. В щитовидной железе такие гиперплазированные участки напоминают эмбриональную щитовидную железу.

Туберкулезное воспаление в виде местного поражения бактериями Koch'a бывает редко, в виде первичного поражения—исключительно редко. Но как вторичная локализация инфекции у чахоточных, туберкулезное воспаление в щитовидной железе встречается не очень редко. Эта форма воспаления характеризуется развитием типичных туберкулезных бугорков с образованием эпителиоидных и гигантских клеток, с лимфатической инфильтрацией, с тенденцией к казеозному распаду. Холодные туберкулезные абсцессы щитовидной железы описаны Corner'ом, Purovack'ом, Schwartz'ем, Lenormand'ом, Ивановым. Однако, чаще туберкулезное воспаление щитовидной железы завершается рубцеванием без образования холодного абсцесса. Наряду со склерозированными участками в такой железе обнаруживаются участки в состоянии компенсаторной гипертрофии.

Сифилис поражает щитовидную железу преимущественно при врожденном заболевании. Разрушительное влияние врожденного сифилиса—нередкая причина врожденной и детской микседемы. В щитовидной железе при врожденном сифилисе:

обнаруживаются или типичные сифилитические образования с плазматическими клетками и с обильной периваскулярной инфильтрацией, или склероз и атрофия без типичных сифилом. Приобретенный сифилис поражает щитовидную железу специфическим вторичным тиреоидитом. Engel-Romeis считает поражение щитовидной железы столь же ранним проявлением сифилитической инфекции, как поражение селезенки и лимфатических узлов. Третичный тиреоидит — форма более редкая, чем тиреоидит вторичный. В железе образуются типичные гуммы с разрастанием интерстициальной ткани, т.е. процесс носит склеротично-гуммозный характер. Такое поражение нередко ведет к развитию клинической недостаточности в форме микседемы (Kutner) или к дисфункции с чертами базедовизма (Deply).

Редкая форма тиреоидита — актиномикозное воспаление (Kohler, Pomet, Bérard).

Нередко между эпителиальными элементами щитовидной железы обнаруживаются лимфоциты. Присутствие лимфоцитов трактуется разное. Одни исследователи считают их постоянным компонентом нормальной тиреоидной ткани (Marine). Другие считают, что лимфоциты появляются при усиленной секреторной деятельности (Pearse, Williamson), особенно при патологической секреции (Simmonds). Некоторые исследователи считают присутствие лимфоцитов показателем хронического воспаления (Lubarsch). На основании морфологического исследования 75 желез от базедовиков, 7 желез от больных хроническим тиреоидитом, 16 желез с простым зобом и 20 нормальных человеческих щитовидных желез, Bastenie приходит к выводу, что считать лимфоциты нормальным компонентом железы неправильно. В нормальной щитовидной железе лимфоидной инфильтрации нет. Присутствие лимфоцитов есть проявление хронического воспаления, сопровождающегося более или менее выраженной альтерацией паренхиматозных элементов.

Многие общие инфекции, как столбняк, скарлатина, цереброспинальный менингит, сопровождаются иногда мелкими кровоизлияниями в щитовидной железе. Более крупные кровоизлияния бывают при кистозном зобе, иногда при аденоме. Массивные кровоизлияния и инфаркты в щитовидной железе редки.

Гипертрофические состояния щитовидной железы — реактивные, компенсаторные, неопластические гипертрофии. Раньше было упомянуто, что первая реакция щитовидной железы на многие инфекции и интоксикации, реакция, предшествующая состоянию истощения, перерождения и атрофии, есть реакция раздражения и гиперплазии. В эксперименте состояние гипертрофии и гиперплазии легко вызвать удалением

большей части тиреоидной ткани. В оставшейся после парциальной тиреоидэктомии ткани быстро начинается размножение клеток с увеличением числа фигур кариокинеза, с образованием компактных, лишенных полости эпителиальных скоплений, потом с образованием многих мелких везикул, выстланных цилиндрическим эпителием. Rossy и Clunet через 6 месяцев после парциальной тиреоидэктомии нашли у собаки щитовидную железу весьма напоминающую щитовидную железу человека при базедовизме. У человека гиперпластическая реакция с образованием аденоматозных узлов наблюдается в виде компенсаторной реакции при многих воспалительных, дегенеративных и некротических процессах в щитовидной железе.

Доброкачественные опухоли щитовидной железы, как всякие доброкачественные опухоли, хотя и в изгнанный вид, но все таки повторяют нормальную структуру щитовидной железы. Общая гиперплазия щитовидной железы называется гиперпластическим диффузным зобом, участковая гиперплазия — узловатым зобом или тиреоидной аденомой. Такие аденомы отчетливо отграничиваются от окружающей ткани или слоем неаденоматозного, сдавленного растущей опухолью эпителия или даже соединительнотканной капсулой. Поэтому такие узлы обычно легко доступны хирургическому удалению. Сами узлы представляют некоторые вариации в структуре. Если в процессе преобладает размножение клеток, узел получается более компактным. В нем мало везикул и много интервезикулярного эпителия. Если же в процессе преобладает усиление секреции, в узле преобладают везикулы, выполненные коллоидом, выстланные высоким цилиндрическим эпителием. Поэтому патологоанатомически различают аденомы трабекулярные и аденомы везикулярные. Последние отличаются от нормальной щитовидной железы значительно более выраженным неравенством размера везикул: наряду с очень маленькими, почти лишенными полости, встречаются гигантские, сильно растянутые образования, в которых „гиперсекреция и ретенция выделенного продукта доминируют, и клеточное размножение относительно мало интенсивно“ (Lucien). Если же пролиферация идет достаточно энергично, эпителий врастает вглубь везикулы в виде выступов, слияние которых ведет иногда к образованию вторичных везикул. Так образуются тиреоидные кистоаденомы, похожие в механизме их развития на папиллярные кистоаденомы молочной железы. Такая форма аденомы свойственна преимущественно субъектам зрелого и пожилого возраста, тогда как трабекулярная аденома свойственна преимущественно субъектам молодым. Компактные аденомы обычно

сопровождаются клиническими симптомами тиреоидной гиперфункции. Но везикулярные аденомы, построенные из крупных, растянутых везикул с признаками ретенции коллоида, иногда с уплощением эпителия нередко, наоборот, характеризуются клиническими проявлениями гипofункции щитовидной железы.

Долгое время считалось, что банальный зоб и зоб экзофтальмический гистологически одинаковы. Но в 1896 г. Müller и Farmer настойчиво подчеркивали морфологическую разницу в гиперплазирующих клетках и в состоянии коллоида. По данным Roussy и Clunet, экзофтальмический зоб отличается от банального высоковыраженной гомогенностью структуры. Дольки мелкие и равны одна другой. Вся ткань располагается лобулярно. При этой форме зоба особенно бросается в глаза преобладание эпителиальной ткани над соединительной. Строма редуцирована, очень тонка. Эпителий растет масса-ми, заполняя пространства везикул и внедряясь в полость их. Эпителиальные клетки вытянуты цилиндрами, хромофобны. Ядро овально, сильно смещено к основанию клетки. Оно слабо окрашивается. Кариокинетических фигур немного. Между дольками—компактные эпителиальные тяжи, как в эмбриональной щитовидной ткани, но построенные из более крупных клеток, чем клетки эмбриональной щитовидной железы. Между тяжами встречаются гнезда эозинофильных клеток с уродливыми ядрами. Коллоид по его тинкториальным свойствам кажется разжиженным. Kocher это разжижение коллоида считает ранним и особенно постоянным проявлением базедовизма. Нередко щитовидная железа при экзофтальмическом зобе подвергается лимфоцитарной инфильтрации.

Переход простого зоба, доброкачественной опухоли щитовидной железы в злокачественную опухоль трудно уловим и морфологически и клинически. Нередко злокачественность зоба распознается только после обнаружения раковых метастазов в костях. Опухоль щитовидной железы с медленным развитием, но со способностью к генерализации называется злокачественным зобом, или злокачественной струмой, или метастазирующим зобом. Гистологически такая первичная опухоль является аденомой везикулярного типа, чаще—полиморфной кистoadеномой, еще чаще—незрелой трабекулярной аденомой с инфильтрационным ростом (Masson). Аденоидная, или аденоморфная тиреоидная опухоль есть настоящий рак, но со своеобразным поведением: метастазы ее растут значительно быстрее и вырастают значительно крупнее, чем первичная опухоль щитовидной железы.

Редко встречающаяся опухоль щитовидной железы—метастазирующая коллоидная струма Langhans'a, или мета-

стазирующая аденома, или *struma colloides maligna Kocher'a*, или *épithéliome adénoïde Masson'a*. Первый случай такой опухоли был описан в 1876 г. Cohnheim'ом. Эта опухоль метастазирует по кровеносным, реже по лимфатическим путям избирательно в кости. Вторичные узлы обнаруживаются в костях черепа, в ребрах, в грудине, в костях таза, в длинных трубчатых костях. Другие органы тоже поражаются метастазами этой опухоли, но значительно реже, чем кости. Метастазы разрушают кость. Холдин назвал коллоидную струму Langhans'a „потенциально злокачественной опухолью“.

Рак щитовидной железы почти всегда первичен. Конечно, в щитовидную железу может метастазировать рак из другого какого-нибудь органа. Но такие случаи бывают настолько редко, что относятся скорее к курьезам, вроде метастазирования одной опухоли в другую.

Рак редко поражает нормальную щитовидную железу. Гораздо чаще, почти обычно он образуется в щитовидной железе, пораженной зобом, который по выражению Bérard и Dunet, „fait le lit au cancer“. Поэтому рак щитовидной железы чаще встречается в районах эндемического зоба, чем в районах, где зоб встречается редко. Поэтому же он чаще бывает у женщин, чем у мужчин. Морфологически рак щитовидной железы характеризуется большим полиморфизмом. Наименее атипична структура узелкового, или везикулярного рака. Более атипична злокачественная папиллярная аденома и злокачественная тубулярная цилиндрично-клеточная аденома. Еще менее типична злокачественная трабекулярная аденома, в которой опухолевые клетки группируются тяжами разной толщины. Иногда клетки такой опухоли кажутся особенно крупными, светлыми, сильно вакуолизированными. Такая опухоль по виду напоминает кору надпочечника. Наиболее атипична злокачественная аденома — беспорядочные группы эпителиальных элементов среди тонкой стромы с совершенной потерей везикулярного строения, свойственного щитовидной железе. Атипичность бывает столь выражена, что под микроскопом трудно бывает определить тиреоидное происхождение этой опухоли. Секреторной деятельности в такой опухоли нет.

Соединительнотканые опухоли щитовидной железы редки. Саркома щитовидной железы встречается в трех формах: веретеноклеточная саркома, круглосклеточная саркома и эндотелиома. Чего-нибудь характерного именно для щитовидной железы эти опухоли не представляют. Это такие же саркомы, какие могут быть в любом органе.

Химия щитовидной железы и тиреоидного гормона

Если щитовидную железу подвергнуть деградации для химического анализа, то, как из всякого органа, из нее фракционируются белки, жиры, липоиды, углеводы и неорганические компоненты—вода и соли. В жировом, липоидном и углеводном составе нет ничего специфичного. Но в составе ее белковой фракции и в минеральном составе обнаруживаются некоторые соединения и свойства, специфичные именно для щитовидной железы. Специфичным компонентом щитовидной железы и ее гормона является иод. Во многих, если не во всех тканях содержится иод. Но обычно это—едва уловимые количественным анализом следы. В щитовидной железе иода много, и соединения его разнообразны: неорганические, органические белковые и органические небелковые соединения, содержащие иод.

Содержание всего иода в высушенной щитовидной железе лошади составляет 0,06—0,17% (Baumann), или 0,29% (Fabre, Rénaud), или 0,031—0,116% (Blanchetière, Simonnet). Содержание иода в щитовидной железе крупного рогатого скота составляет 0,076—0,088% свежей ткани или 0,300—0,452 мг%, ткани высушенной и обезжиренной (Nitzescu, Binder). Количество иода изменяется с возрастом. Так, общее содержание иода и количество иода тироксинного увеличиваются с возрастом. Elmer и Scheps, пользуясь методом фракционирования Harrington—Randall'я и Leblond—Foster'a, в щитовидной железе у человеческого плода нашли 1,3—12,3 γ иода, у новорожденного 10,6—11,3 γ. Среднее количество иода в тироксинной связи в железе у плода составляет 5,2 γ, у новорожденного—9,8 γ. Количество иода в дийодтирозинной связи у плода колеблется от 0,7 до 9,1 γ, у новорожденного от 5,4 до 6,0 γ.

Старые (Marine, Feiss, 1915) и современные данные, полученные на основании исследования судьбы введенного в организм радиоактивного иода (Hamilton, Soley, Hertz, Roberts, Means, Evans, Le Blond, Sue, Perlman, Morton, Chaikoff), показали, что щитовидная железа захватывает и удерживает иод из крови. Срезы щитовидной железы, погруженные в содержащий иод рингеровский раствор, фиксируют иод из среды.

Часть иода щитовидной железы связана с белком. Впервые иодированный белок в тиреоидной ткани был обнаружен и Baumann'ом. Baumann под названием иодотиринна описал белок, содержащий 10—14% иода, довольно стойкий, не растворяющийся в воде, не расщепляемый ни пищеварительными ферментами, ни кипящими разведенными минеральными кислотами. Горячий щелочный раствор, концентрированные неорганические кислоты

и уксусная кислота разлагают его с освобождением каких-то бурого цвета продуктов, вероятно, гуминов.

Oswald выделил из щитовидной железы два белка — нуклеопротеид, не содержащий иода, и иодированный белок, названный Oswald'ом тиреоглобулином. Тиреоглобулин имеет такой состав: 51,85% углерода, 15,49% азота, 23,57% кислорода, 8,8% водорода, 1,87% серы и 0,34% иода. При кислотном гидролизе на первом этапе распада из тиреоглобулина образуется иодотирин (Oswald). Он содержит 14,2% иода, не растворяется в воде и в кислоте, растворяется в щелочи. В тиреоглобулине, изолированном из нормальной щитовидной железы и из зоба аденоматозного и экзофтальмического, пропорция аминокислот одинакова. Только тироксин, дийодтирозин и тирозин составляют исключение. Материалом для образования дийодтирозина и тироксина служит тирозин. В тиреоглобулине, изолированном из коллоидного зоба, иодирование недостаточно. Поэтому в нем тироксина и дийодтирозина меньше, тирозина больше, чем в тиреоглобулине, изолированном из нормальной щитовидной железы (Cavett). Продукт пептического переваривания тиреоглобулина человеческой щитовидной железы — дийодтирозинпептон калоригенно неактивен, т. е., в противоположность тиреоглобулину и тироксину, не обладает свойством гормона щитовидной железы. Дийодтирозинпептон приобретает физиологическую гормональную активность, входя в состав сложной белковой частицы. В неактивном дийодтирозинпептоне оказываются две трети или четыре пятых всего органически связанного иода тиреоглобулина (Boston). Тироксина в этой фракции нет (Harrington, Salter). При осаждении продуктов пепсинизации щитовидной железы в изoeлектрическом пункте дийодтирозинпептон остается в растворе. При обратном синтезе дийодтирозинпептон, входя в состав искусственного тиреоглобулина и не содержа попрежнему тироксина, приобретает физиологическую гормональную активность, как нативный тиреоглобулин (Salter, Pearson).

Тиреоглобулин имеет свой особый спектр поглощения ультрафиолетовых лучей с двумя адсорбционными максимумами — 2800 Å и 3200—3300 Å. Первая полоса поглощения определяется наличием специфичных хромофорных групп тирозина, триптофана и в меньшей степени — фенилаланина, входящих в состав коллоида. Вторая полоса поглощения определяется хромофорными группами тироксина и дийодтирозина в тиреоглобулине. Поэтому вторая адсорбционная полоса более специфична. Эти свойства белка щитовидной железы дают в руки исследователя метод, позволяющий определить содержание тиреоглобулина и органически связанного иода

в отдельных везикулах щитовидной железы. Оказывается, что состав коллоида, гомогенный в каждой отдельной везикуле, различен в отдельных везикулах. В отдельных везикулах различно содержание и белка и органически связанного иода, т. е. в отдельных везикулах содержится разный коллоид (Gersh, Baker). Вероятно, что выделение коллоида в полость везикулы, всасывание его из полости идут неравномерно в каждом участке щитовидной железы (Mann, Leblond, Warren). У крысы, по сравнению со свинкой, в железе больше неспецифического, неиодированного коллоида. Коллоид у свинки содержит больше тиреоглобулина. Иодизация коллоида у свинки увеличивается от введения иодистого калия, что сопровождается повышением содержания в коллоиде органически связанного иода. Количество органически связанного иода увеличивается от введения иодистого калия и в щитовидной железе крысы. Иодизация коллоида щитовидной железы свинки увеличивается в условиях стимуляции щитовидной железы гипотропным тиреотропным гормоном. Однако, неосторожной гипергормонизацией можно довести железу свинки до полной потери органически связанного иода из коллоида вследствие его быстрого всасывания из везикул.

Непостоянен состав не только коллоида в целом, но и состав выделенного из щитовидной железы тиреоглобулина. Так, Abelin и Keller из щитовидной железы разных животных выделяли тиреоглобулин с разным содержанием иода и тироксина. По данным MacClendon'a, Foster'a и Cavett'a, содержание тироксина в тиреоглобулине, выделенном из щитовидной железы в возможно чистом виде, колеблется от 0,0046 до 0,38%. В тиреоглобулине, содержащем 0,38% тироксина, определяется общий иод в количестве 0,57%, в тиреоглобулине с содержанием 0,0046% тироксина — в количестве 0,03%. Соотношение количества тироксина и иода варьирует от 0,11 до 0,57. Относительно постоянные величины в тиреоглобулине: сумма ароматических аминокислот, дийодтирозина и тироксина; процентное количество аргинина, цистина, гистидина, лизина и триптофана; содержание аминного и неаминного некоагулирующего азота. Калоригенное влияние тиреоглобулинов, выделенных из нормальной щитовидной железы, из коллоидного зоба, из экзофтальмического зоба и из токсической аденомы определяется содержанием в них тироксина.

Молекулярный вес тиреоглобулина равен 67500. После высушивания и редиспергирования тиреоглобулин при ультрацентрифугировании ведет себя как полидисперсный белок. Это зависит от изменения условий диссоциации и ассоциации белковой молекулы, вызванного высушиванием и редисперги-

рованием. Heidelberg и Pedersen определили молекулярный вес тиреоглобулина выше 70000.

Многие данные позволяют признать тироксин гормоном щитовидной железы. В щитовидной железе он обнаруживается, как компонент белковой молекулы. Отсюда следует вопрос: что же является истинным гормоном—белок ли, содержащий тироксин в качестве активной группы, или простое соединение, сам тироксин, временно пребывающий в белковой связи? Не исключена ни та, ни другая возможность. Возможно, что тиреоглобулин—белок крупномолекулярный, мало диффузibelный, дисперсии которого обладают высокой вязкостью, представляет собой резервную форму гормона, которая по мере надобности мобилизуется с освобождением тироксина и с переходом в кровь уже не иодированного белка, но простой молекулы. Считая коллоид резервной формой тиреоидного гормона, Grab приводит такую аргументацию. Если отделить весь коллоид железы от ткани, окажется, что в эпителии в 20 раз меньше иода, чем в коллоиде. При значительном накоплении коллоида в условии функционального покоя железы общее содержание иода в коллоиде составляет 0,055—0,077%. В эпителии щитовидной железы барана содержание иода составляет 0,0072—0,0094% свежего веса железы. Но при расчете на единицу количества иода гормональная активность эпителия не уступает гормональной активности коллоида. Искусственно можно вызвать усиленное выделение гормона из щитовидной железы. Это достигается охлаждением животного, введением ему гипотиреоидного препарата. Содержание коллоида в условии искусственной стимуляции щитовидной железы уменьшается с 60% веса всей железы до 40—10%, т. е. железа теряет значительную часть коллоида. Это не есть простое всасывание коллоида, так как состав оставшейся его части отличается от состава коллоида железы в покое. Коллоид становится более водянистым и теряет часть иода, содержание которого уменьшается до 0,012—0,052%. Содержание и распределение иода в эпителии при этом не меняется или количество его увеличивается. Нормальная щитовидная железа связывает иод крови коллоидом и концентрирует его в 500000 раз, по сравнению с концентрацией его в крови (Grab).

Как видно будет из дальнейшего изложения, потребность организма в тиреоидном гормоне весьма изменчива и зависима от ряда физиологических и патологических состояний, при которых требуется быстрая мобилизация гормона. Трудно представить всасывание из полости, выстланной сплошным эпителиальным слоем, из полости без видимых интерцеллюлярных пространств, всасывание крупной нерасщепленной

белковой молекулы. Если такое всасывание происходит, то в лимфе и в венозной крови, оттекающих от щитовидной железы, должен быть тиреоглобулин. Действительно, некоторые исследователи этот белок в венозной крови щитовидной железы обнаруживали методом преципитации. Так, Hicks, пользуясь специфической преципитацией, находил тиреоглобулин в концентрации 1:80000, Hecktoen и Schulhof—1:128000. Но Steller и Olken получили отрицательный результат. Преципитирующая сыворотка, улавливающая в солевом растворе тиреоглобулин в разведении 1:150000, не улавливает тиреоглобулина в венозной крови, оттекающей от щитовидной железы. В условии стимуляции щитовидной железы тиреотропным гипофизарным гормоном тиреоглобулин в крови тоже не обнаруживается, как он не обнаруживается и после введения тироксина животному. Дело не в недостаточной чувствительности метода. Метод этот может выявить небольшое количество тиреоглобулина в крови, так как после введения животному в кровь небольшого количества тиреоглобулина специфическая реакция преципитации получается положительной. Gersch и Gasperson высказали предположение, что тиреоглобулин в железе подвергается ферментному гидролизу и проходит через клетки в виде пептона или полипептида. В согласии с этим предположением De Robertis обнаружил в щитовидной железе специальную протеазу, сила которой меняется в зависимости от изменения физиологического состояния щитовидной железы. Проверка этих данных показала, что можно путем искусственной стимуляции или торможения щитовидной железы усиливать или ослаблять активность протеазы. Так, временно усиливает протеазную активность иодистый калий и более стойко—гипофизарный тиреостимулин. Сульфатуанидин вызывает уменьшение активности протеазы. Так же действует гипофизэктомия, после которой щитовидная железа, подобно многим другим железистым органам, приходит в состояние атрофии (Dzieman).

Тиреоглобулин антигенен. Однако, многие исследователи считают его лишенным видовой специфичности. Антигенное свойство тиреоглобулина испытывается давно—со времени выделения его. Иммунизация целой железой без фракционирования тиреоглобулина вызывает образование цитотоксина, аглютинина и преципитина. Но в ряде случаев такая иммунизация не удается. Вопрос о видовой специфичности тиреоглобулина решается разно. Так, тиреоглобулин, изолированный из щитовидной железы быка и свиньи, осаждается преципитирующей сывороткой, полученной путем иммунизации кролика щитовидной железой человека. Но антитиреоидные сыворотки, полученные путем иммунизации тиреоглобу-

лином из железы быка и свиньи, не преципитируют тиреоглобулина из щитовидной железы человека (Hectoen, Schulhof). После повторного введения тиреоглобулина из щитовидной железы барана в крови кролика обнаруживается преципитин, вызывающий осаждение бараньего тиреоглобулина при разведении 1 : 500—1 : 1000, т. е. преципитин очень слабый. Но в таком же разведении эта сыворотка осаждает и тиреоглобулин из щитовидной железы человека (Lerman). Adant и Spehl приписывают тиреоглобулину выраженную и видовую и тканевую антигенную специфичность.

Само присутствие галоида в белке придает ему определенную антигенную специфичность именно галоидизированного белка. Однако, эта специфичность выражена значительно слабее, чем, например, специфичность ацетилированного или арсенированного белка.

Так, белки, в молекулу которых включены иоданилин, или броманилин, или хлоранилин, реагируют одинаково с иммунными сыворотками, полученными для каждого из них в отдельности. С другой стороны, иодированные нитропротеины и нитрированные иодопотеины серологично оказались различными. Тиреоглобулин отличается иммунологически от искусственно иодированного белка. Так, сыворотка, полученная иммунизацией искусственно иодированным белком, не преципитирует тиреоглобулина. Сыворотка, полученная иммунизацией тиреоглобулином, не преципитирует искусственно иодированного белка. Ни иодированный белок, ни тиреоглобулин не препятствуют специфичной преципитации. Таким образом, искусственно иодированные белки и тиреоглобулин иммунологически различны (Adant, Spehl).

В качестве аргумента в пользу антигенности тиреоидного гормона приводится факт развития тиреоидной недостаточности у кролика от повторного введения тиреоглобулина (Ivy, Morgan). Однако, такое угнетение щитовидной железы от введения ее белка есть скорее следствие не антигенного, но токсического влияния парентерально вводимых компонентов данного органа. Щитовидная железа претерпевает изменения регрессивного характера от введения не только тиреоглобулина, но и продуктов гидролиза его, смеси аминокислот и пептидов, т. е. смеси, не содержащей белка и поэтому вряд ли антигенной. В щитовидной железе кролика после повторного введения ему такого гидролизата видны значительное растяжение везикул застаивающимся коллоидом, уплощение и дегенерация эпителия, разрывы межвезикулярных перегородок (Юдина). Такого типа влияние не ограничивается одной щитовидной железой. Своеобразную токсичность проявляют продукты распада белка ряда тканей. При парентеральном

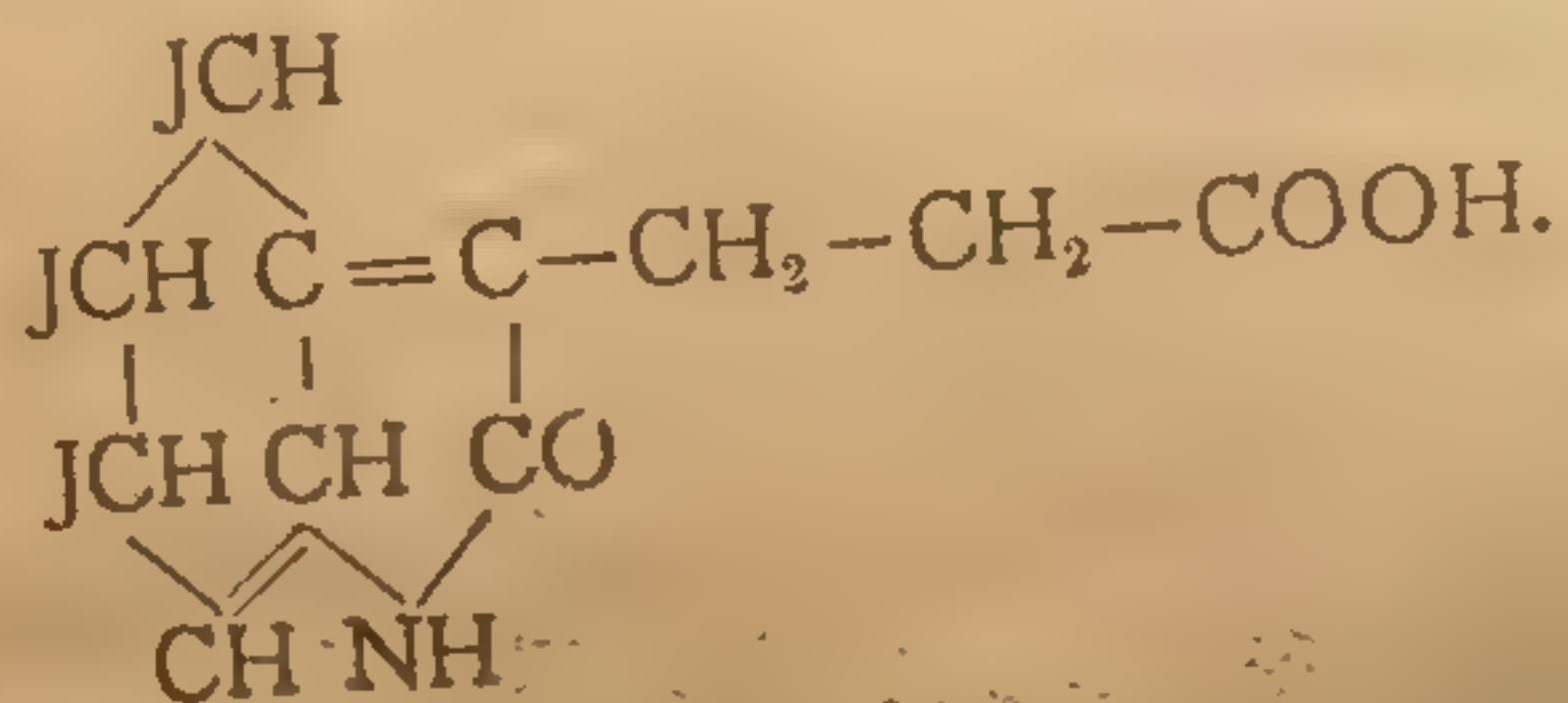
введении они вызывают явления дегенеративного и даже деструктивного характера именно в тех тканях, из которых были приготовлены гидролизаты, или, как их называет Etienne-Martin, дезинтеграты. После повторного парентерального введения дезинтеграта кожи в коже развиваются атрофия и воспаление. Дезинтеграт testis вызывает воспаление и атрофию тестикулярной ткани и дегенерацию, уплотнение и хроматолиз сперматогенного эпителия. При этом в других тканях никаких изменений нет. Дезинтеграт почки вызывает дегенерацию почечного эпителия, особенно эпителия извитых канальцев, с набуханием протоплазмы, хроматолизом и распадом ядра, с небольшим разрастанием соединительной ткани. И в этих условиях в других органах, кроме почки, изменений нет. Дезинтеграт надпочечника вызывает атрофию и лимфоцитарную инфильтрацию надпочечника с очагами набухания в кортикальном слое и с разрастанием стромы (Ivetta). Так же и белок щитовидной железы и продукты дезинтеграции его, независимо от антигенности, могут вызывать дегенеративные изменения в щитовидной железе.

Тиреоглобулин — не единственный натуральный белок с галоидным замещением. Иодирован белок скелета *gorgonia calvalini* — горгонин (Drechsel). Галоидизированные белки содержатся в скелете многих видов вестиндийских кораллов (Mendel) и *anthozoa* (Mörner). Белок, изолированный из *laminaria*, содержит 5% иода (Togyu). В большинстве случаев замещают бром и иод. Хлор в белковую молекулу входит редко. Бром входит в состав натуральных белков в количестве от следов до 4,2%, иод — в количестве от следов до 8%. Содержание хлора редко превосходит 1%. Щелочь отщепляет от горгонина дийодотирин, названный Drechsel'ем иодгоргоновой кислотой. Иодспонгин губок состоит на 47,66% из углерода, на 6,17% из водорода, на 22,9% из кислорода, на 9,33% из азота, на 9,01% из иода и на 4,54% из серы. Галоид замещает обыкновенно водород в кольцевых структурах белка, преимущественно в бензольных (Hofmeister, Blum). Так, иод тиреоглобулина и спонгина замещает водород в тирозине. Бром в бромированных белках связан в виде дибромтирозина (Mörner).

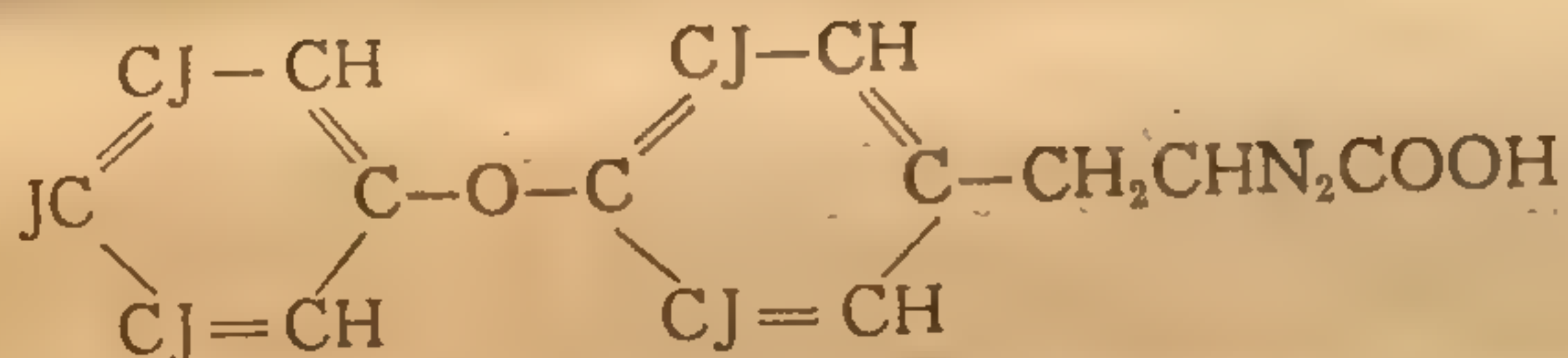
Иодированный белок удается получить искусственно.

Такой белок оказывается резистентнее натурального. Отчасти это зависит от того, что в процессе иодирования отщепляются наиболее лабильные группы. Таким образом, белок приближается к антибелку, т. е. к комплексу, остающемуся при переваривании белка после отрыва от белковой молекулы лабильных групп и весьма резистентному против пищеварительных ферментов.

Тироксин. Гормонально активная группа тиреоглобулина — тироксин. Тироксин есть один из многочисленных дериватов тирозина или фенилаланина — ароматических аминокислот. Сначала тироксину приписывалась индоловая структура. Так, Harrington считал его 2-4-6-тригидро-2-4-6-трийод-индом. Kendall и Osterberg приписали тироксину такое строение:



Но в дальнейшем Harrington отказался от индоловой структуры тирозина и признал его сдвоенной молекулой дийодтирозина:



Таким образом, тироксин представляет собой весьма своеобразное вещество, в котором две аминокислоты связаны не пептидной связью, как они обыкновенно связываются в пептидах и в белках, но кислородной, что придает ему какое-то подобие ангидрида органической кислоты.

Тирозин и фенилаланин, помимо иодирования и образования дийодтирозина, потом тироксина, претерпевают в организме весьма разнообразные превращения. Эти многие возможности, это многообразие судьбы тирозина и фенилаланина в организме имеет интерес в том отношении, что иногда в неправильных путях трансформации кроется причина недостаточности образования тиреоидного гормона, что весь обмен тирозина и фенилаланина идет по другим путям без образования или с недостаточным синтезом гормона. Большая часть тирозина и фенилаланина подвергается деаминации, после чего углеродный остаток, подвергаясь окислению, используется организмом как источник энергии, подобно использованию как источников энергии сахара и жира. В животном организме обнаружен ряд дериватов деаминации тирозина с сохранением бензольного кольца:

p-оксифенил-молочная кислота $\text{ONC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CHONCOOH}$

р-оксифенил-пропионовая кислота $\text{ONC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

р-оксифенил-уксусная кислота $\text{ONC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COOH}$

р-оксифенил-пировиноградная кислота $\text{ONC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{COCOON}$

тирозол, или р-оксифенил-этиловый спирт $\text{ONC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

р-крезол $\text{ONC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$

фенол ONC_6H_5

гемогентизиновая кислота $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2\text{COOH}$

бензойная кислота $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$

оксигидро-р-фумаровая кислота $\text{ONC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCOOH}$

галловая кислота $(\text{OH})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COOH}$

Из азотных дериватов фенилаланина и тирозина в организме обнаружены:

тирамин, или р-оксифенил-метил-амин $\text{ONC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, который, по мнению Henze, является действующим началом яда головоногих и крабов;

сурамин, или N-метил-тирозин $\text{ONC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_3\text{OH})\text{COOH}$, найденный в коре *Geoffroya surinamensis*;

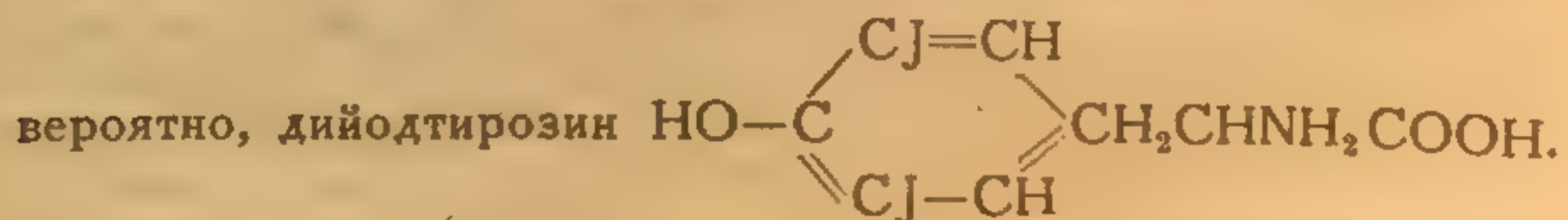
гордеин, или диметил-р-оксифенил-этиламин, найденный в солоде, $\text{ONC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$;

диокси-фенилаланин $(\text{OH})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CHNH}_2\text{COOH}$ в плодах *vicia faba* и в крыльях майских жуков;

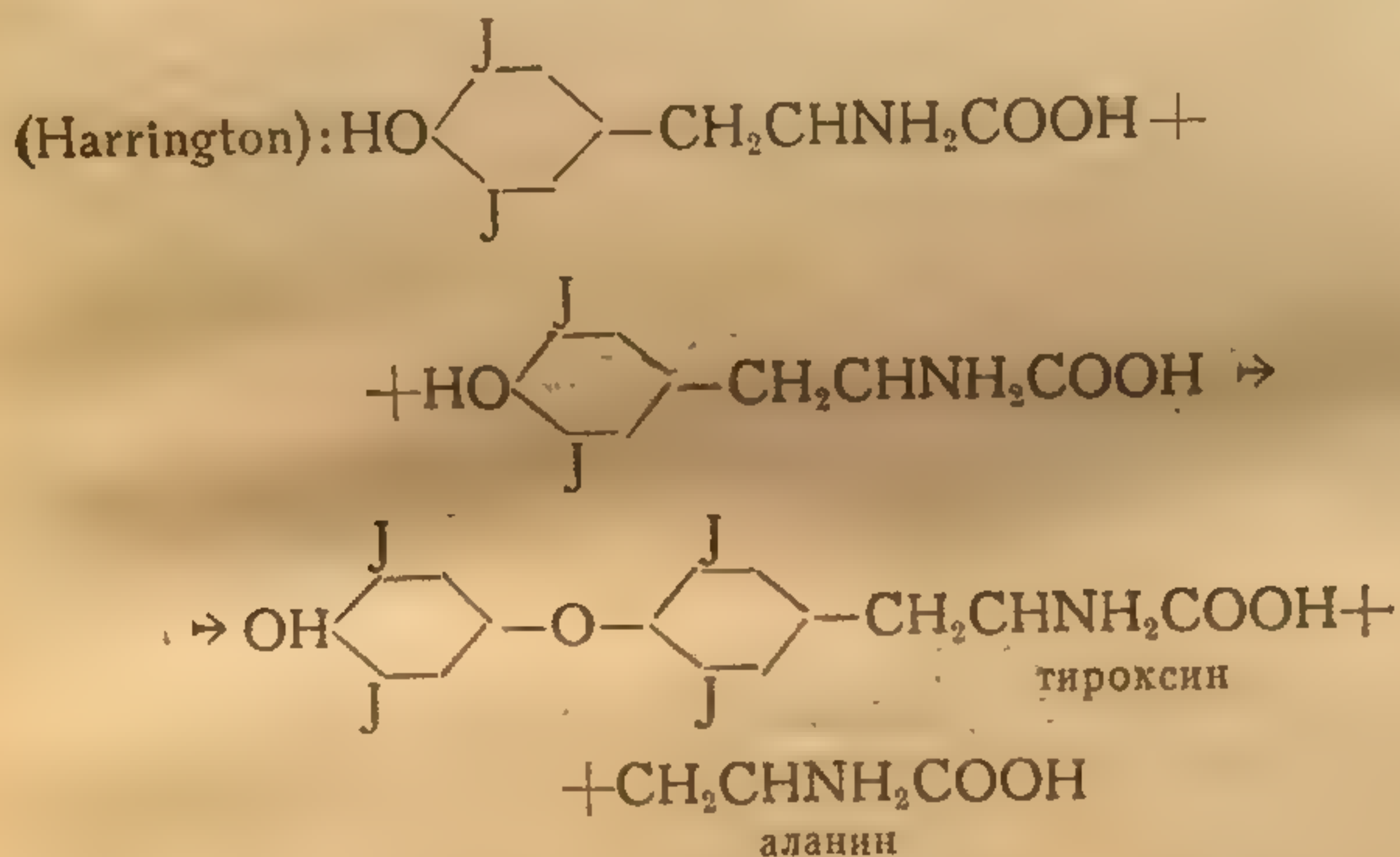
мезкалин $(\text{CH}_3\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{NH}_2$ — алкалоид кактуса.

К дериватам тирозина относится и гормон мозгового вещества надпочечника. Декарбоксилирование тирозина ведет к образованию тирамина, подобно тому, как декарбоксилирование гистидина ведет к образованию гистамина. Оба эти амина принадлежат к сильным сосудистым ядам. Дериватами фенилаланина и тирозина являются многие меланины. Таким образом, путей превращения тирозина и фенилаланина в организме много. Образование из них иодированного гормона щитовидной железы есть только один из многих путей их превращений.

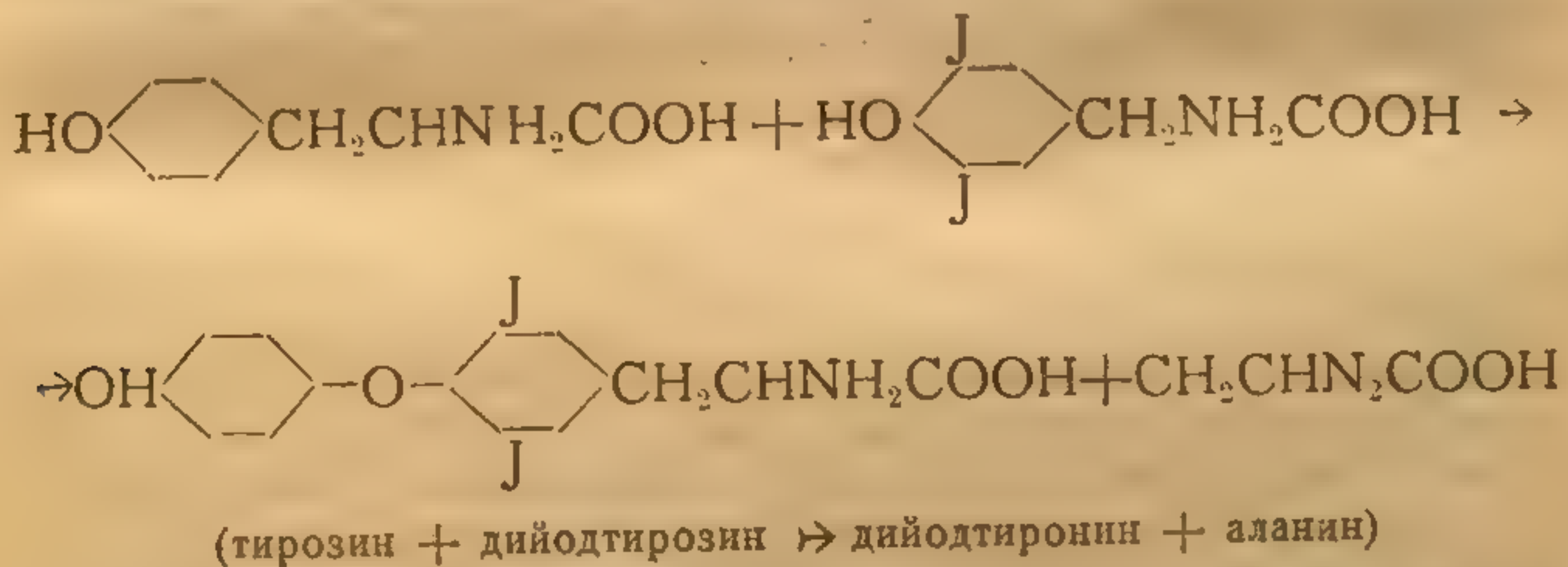
Благодаря присутствию феноловой группы, в тирозин легко вводятся иод, бром и, вероятно, хлор и фтор. При иодизации тирозина в щитовидной железе первым продуктом является,



Дийодтирозин, хотя постоянно обнаруживается в щитовидной железе, не есть соединение, специфичное только для щитовидной железы. В 1919 г. он был обнаружен в кораллах и в губках. Дийодтирозин находится среди продуктов многих искусственно иодированных белков. При образовании тироксина в щитовидной железе часть дийодтирозина остается неизменной, а часть, теряя аланин, переходит в тироксин



Если дийодтирозин соединяется не с второй молекулой дийодтирозина, а с молекулой тирозина, получается частично иодированный продукт дийодтиронин:



В настоящее время все большее распространение приобретает очень остроумный метод анализа—введение так называемых меченных атомов в виде радиоактивных изотопов, судьбу и превращения которых можно проследить путем использования их особенности—радиоактивности. Из опытов с введением неорганических соединений иода выяснилось, что иод избирательно фиксируется щитовидной железой,

вводится в органическую связь—сначала в дийодтирозин, потом вместе с дийодтирозином в тироксин (Mann). Срезы щитовидной железы, инкубируемые *in vitro* в среде, содержащей неорганические соединения радиоактивного иода, фиксируют иод из окружающей среды, включают его в молекулу дийодтирозина, потом в молекулу тироксина (Morton, Chaikoff).

Образование тироксина из дийодтирозина—процесс окислительный. Этот синтез почти не идет в анаэробной обстановке. Он значительно ослабевает в присутствии таких агентов, специфически тормозящих окислительные ферменты, как окись углерода, сульфид, азид, цианат. Вероятно, синтез тироксина из дийодтирозина является окислительным процессом с участием системы цитохрома и цитохромной оксидазы. Из всех окислительных ферментов только цитохромная оксидаза и полифенолоксидаза реагируют торможением на всех четырех агентов—на азид, на циан, на сероводород и на окись углерода. Торможение образования тироксина значительно более выражено на свете, чем в темноте. Эти данные позволяют приписать значение для синтеза тироксина системе цитохрома и цитохромной оксидазы. Тормозящие агенты угнетают синтез тироксина еще сильнее, чем недостаток кислорода (Schachner, Franklin, Chaikoff).

Способность к образованию органических соединений иода связана с целостью эпителиальной клетки. Механическое разрушение клеток прекращает этот синтез (Morton).

Дийодтирозин, содержащий только две молекулы иода вместо четырех, также обладает свойствами тиреоидного гормона. Так, он усиливает газообмен, вызывает расходование печеночного гликогенного запаса. Но сила его влияния значительно уступает силе влияния тироксина. При образовании молекулы тироксина, как уже было упомянуто, две аминокислоты соединяются необычным способом—с освобождением аланина и со связью через кислород. Неизвестно, свойствен ли такой тип соединения только щитовидной железе, или подобные комбинации можно обнаружить и в других тканях. Abelin выделил из искусственно иодированного белка соединение, растворимое в щелочи и весьма богатое иодом. На животное оно влияет подобно тироксину. По некоторым данным, это—соединение, близкое дийодтироzinу. Но структура его не выяснена. Искусственно иодированный белок тоже обладает свойством тиреоидного гормона. Так, иодированный казеин препятствует развитию недостаточности у тиреоидэктомированной свинки. Иодированным молоком можно даже вызвать явления гипертиреозидизма (Kraus, Monroe). Иодированный нефракционированный сывороточный белок с успехом

применяется при лечении тиреоидной недостаточности у человека. Тиреоидная активность такого белка тем выше, чем больше в нем иода. Максимальная активность достигается введением двух атомов иода на каждую молекулу тирозина в белке. Если такой белок греть до 70° в течение 18—20 часов, получается продукт с неожиданно высокой тиреоидной активностью. При энтеральном введении свинке он проявляет 3—4% активности такого же количества чистого тироксина. Во влиянии на метаморфоз головастиков такой продукт оказывается всего в 9—12 раз слабее чистого тироксина. Оказывается, что искусственно иодированный белок содержит тироксин, который обнаруживается среди продуктов гидролиза такого белка (Ludwig, von Mutzenbecher, Harrington, Rivers). Из 100 г искусственно иодированного казеина после гидролиза его едким бариом освобождаются от 385 до 424 мг тироксина. Кроме тироксина, среди продуктов гидролиза оказывается еще какое-то органическое соединение иода, химически отличное от тироксина, но обладающее биологической активностью тироксина. Это соединение и тироксин обуславливают тиреоидное свойство иодированного казеина. Тироксин, полученный из иодированного казеина, не только по биологическому влиянию, но и по содержанию иода, и по температуре плавления, и по спектру поглощения представляет собой настоящий тироксин, вполне подобный натуральному тироксину, вырабатываемому щитовидной железой (Reinke, Turner). При кислотном гидролизе иодированного казеина тироксина освобождается меньше, чем при гидролизе едким бариом. Так, расщепление иодированного казеина серной кислотой в смеси с бутиловым спиртом дает только 100 мг тироксина на 100 г казеина. Гидролиз соляной кислотой в смеси с бутиловым спиртом освобождает еще меньше тироксина. После ферментного — пепсинного и трипсинного — гидролиза иодированного казеина тироксина среди продуктов гидролиза не оказалось (Ludwig, von Mutzenbecher), как его не оказалось и среди продуктов пепсинного и трипсинного гидролиза искусственно иодированных сывороточных белков (Lerman, Salter).

При соединении двух молекул дийодтирозина с образованием одной молекулы тироксина одна аминокислотная группа сохраняется. Это обеспечивает тироксину способность реагировать в качестве аминокислоты, т. е. входить в пептидные связи и таким путем включаться в молекулу полипептида и белка.

Уже из приведенных данных видно, что некоторые модификации в структуре тироксина допустимы без потери его биологической активности. Что же определяет биологическую активность тироксина: наличие ли двух ароматических колец, или наличие именно четырех атомов иода, или локализация

их в 3-5-3¹-5¹-положениях, или наличие боковой цепи, содержащей аминогруппу?

Данных о влиянии искусственных дериватов тироксина немного. Но из этих данных можно заключить, что из возможных комбинаций как будто наиболее активной является именно натуральная комбинация, т. е. соединение через кислород двух тирозинных колец, иодзамещенных в 3 и 5 положениях. Биологическая активность в значительной мере теряется при устранении одного кольца, т. е. при образовании дийодтирозина, при укорочении боковой цепи, т. е. при переходе тироксина в тироксамин, при частичной замене иода водородом, при частичной замене иода бромом. 3-5-дийодтиронин и 3-5-3¹-5¹-тетрабромтиронин оказывают некоторое, хотя и слабое тироксинное действие.

Известно, что некоторые аминокислоты без утраты их биологической ценности могут быть заменены соответственными кетокислотами. Если в тироксине аминокгруппу заменить кетогруппой, активность, судя по влиянию этого аналога на газообмен, сохраняется. Но это влияние по силе значительно уступает влиянию тироксина. Соотношение активности натурального тироксина и его кето-аналога можно выразить числом 11:3 (Cánzanelli, Harrington, Guild).

Для выяснения значения гидроксильной группы для биологической активности тироксина Löser, Ruland и Trikojus испытывали влияние метиловых эфиров тироксина и его дериватов—триокси-О-метилового эфира, О-метил-N-метил-дийодтирозина, О-метил-N-метил-дийодтиронина. О-метил-N-метил-дийодтирозина, в противоположность дийодтирозину, на газообмен и на вес тела свинки не влияет. О-метил-N-метил, дийодтиронин усиливает газообмен, но в меньшей степени, чем дийодтиронин. Декарбоксилирование тироксина и перевод его в амин инактивирует его, как и дийодирование. Неактивна изомерная тироксину аминокислота β - β^1 -ди (3-5-иод-4-гидрокси-фенилаланин). Тироксиноподобное влияние на свинку оказывают глицил-тироксин, аланилтироксин, N-ацетил-тироксин, диацетил-тироксин (Gaddum). Даже оптический стереоизомер натурального L-тироксина и рацемический тироксин гормонально оказываются более слабыми, чем натуральный тироксин.

Таким образом, различные манипуляции с молекулой тироксина ведут к уменьшению его биологической активности. Судя по последним данным, натуральное соединение, если не единственное, обладающее гормональным свойством, то наиболее сильно действующее среди своих аналогов.

Иод — обязательный компонент гормона щитовидной железы. Иод, включенный щитовидною железой в гормон, приобре-

тает специальное биологическое свойство. Но не исключена возможность, что в отсутствии щитовидной железы в организме образуется какое-то другое органическое, тироксिनоподобное соединение иода, которому в слабой степени свойственно действие гормона щитовидной железы. Повидимому, щитовидная железа обеспечивает организму использование малых количеств иода, оказывающихся недостаточными в отсутствие щитовидной железы. Тиреоидектомированное животное, при полноценном питании пребывающее если не в хорошем, то в удовлетворительном состоянии, при лишении его пищевого иода теряет вес и чахнет. Иод в отсутствие щитовидной железы проявляет некоторую биологическую активность (Swingle, Hoskins). Так, иод стимулирует метаморфоз тиреоидектомированных амфибий (Allen). Иод улучшает рост скелета у тиреоидектомированных свинок (Silberberg), тогда как у нормальных животных от введения иода никаких изменений в формировании скелета не происходит (Remington, Cameron, Carmichael, Mendel, Vickery). Иод улучшает лактацию (Maurer, Dicz) и несколько повышает газообмен (Inoue), угнетенные тиреоидектомией. У больных гипотиреозом иод несколько улучшает обмен (Webster). Но у нормального животного, при хорошо функционирующей щитовидной железе, т. е. при хорошем снабжении иодированным гормоном, иод на обмен не действует, как он не действует и на формирование скелета. Влияние на водный обмен иод оказывает только у тиреоидектомированных животных. Таким образом, создается впечатление, что в отсутствие щитовидной железы в организме образуется какое-то иодированное соединение, какой-то заместитель тироксина, однако, значительно менее совершенный в его функции.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Экспериментальная тиреоидектомия

Лишение животного щитовидной железы, если при эксперименте не захватываются эпителиальные тельца или если после операции остается достаточное количество паратиреоидной ткани, расположенной вне щитовидной железы, не смертельно. Животное переживает тотальную тиреоидектомию неопределенно долго. Но в отсутствие щитовидной железы наступает ряд характерных нарушений обмена веществ, трофики и функции разных физиологических систем. Технически операция тиреоидектомии была бы очень легка, если бы щитовидная железа топографически не была связана с парашитовидными железами, потеря которых несовместима с

жизнью. Старые попытки тиреоидектомии, делавшиеся в то время, когда еще не были известны паращитовидные железы, очень часто кончались неудачей. Животное погибало в ближайшие после операции дни. Но некоторые животные, особенно травоядные, переживали тиреоидектомию неопределенно долго и погибали от разных других причин. Долгое время это различие оставалось необъяснимым. Теперь можно считать, что в случаях быстрой гибели после тиреоидектомии животное погибает от паратиреоидной недостаточности. Однако, сама по себе тиреоидная недостаточность, хотя она нередко принимает довольно тяжелые формы, особенно у человека, и глубоко инвалидизирует больного, не смертельна.

Тиреоидектомия производилась, кажется, у всех видов позвоночных. Эффект ее у отдельных видов животных в основном одинаков.

Первая попытка тиреоидектомировать **рыб** была неудачна. Циклостомы и костистые рыбы не выдерживали тиреоидектомии и погибали (Lanz). Однако, дальнейшее исследование показало, что погибали они не от недостаточности щитовидной железы, а от дефектов в хирургической технике. Но рыба — животное с очень вялым нормальным обменом, животное без метаморфоза — мало подходящий для тиреоидектомии объект. Может быть, для получения определенного эффекта надо было бы экспериментировать с молодыми, растущими рыбами.

У **земноводных** тиреоидектомия дает разный эффект в зависимости от возраста, в каком животное подвергается удалению щитовидной железы. Если щитовидную железу удалить у головастика, метаморфоз не наступает, и животное остается в личиночном состоянии до созревания половых желез (Er. Hoskins, Em. Hoskins). Uhlenhuth такую же остановку метаморфоза после тиреоидектомии наблюдал у саламандры. Мексиканский аксолотль — личинка экзотической саламандры — остается в личиночном состоянии и не превращается в амблостому, так как щитовидная железа его представляет собой рудиментарный орган. Таким образом, этот эксперимент, проведенный природой без вмешательства экспериментатора, подтверждает необходимость щитовидной железы для метаморфоза у земноводных. Близкий вид — *amblystoma tigrinum*, обладающий хорошо развитой щитовидной железой, прodelывает спонтанно нормальный метаморфоз до полового созревания, тогда как мексиканский аксолотль созревает и приносит потомство, не проходя стадии метаморфоза. Тиреоидектомировать взрослую саламандру Gley-ю, Phisalix-у, Nicolas не удалось. Животные погибали на 2—8 день после операции от острой тетании, т. е. от паратиреоидной недостаточности.

Gayda удалял щитовидную железу у взрослой лягушки и как будто не причинял ей этим никакого вреда. Отсюда возникло представление, что главное, если не единственное назначение щитовидной железы у земноводных — обеспечение нормально-го и своевременного метаморфоза.

Пресмыкающиеся. Зеленые и серые ящерицы после тиреоидектомии теряют живость и аппетит, становятся сонными и малоподвижными (Cristian). Ужи после тиреоидектомии становятся медлительными и теряют защитные рефлексы. Однако, ящерица и уж недолго живут после тиреоидектомии. Трудно сказать, отчего они погибают, — может быть, от относительной недостаточности паращитовидных желез, может быть, от несовершенства техники операции, произведенной над ними. Но вряд ли только для ужа и ящерицы, в противоположность прочим животным, щитовидная железа имеет жизненную необходимость.

Птицы. У птиц щитовидная железа расположена отдельно от паратиреоидной ткани. Однако, хотя это препятствие для тиреоидектомии у птиц и не имеет значения, почему-то тиреоидектомия птиц часто дает отрицательный результат. Allero не видел никаких последствий тиреоидектомии у курицы, Ewald и Rockwell — у голубя. Но у молодых птиц тиреоидектомия вызывает задержку роста и потерю темперамента (Moussu). Тиреоидектомированная курица несет мало яиц, и яйца у нее получаются одетыми плохой — тонкой и хрупкой скорлупой (Lanz, Ceni). Но и у птиц тиреоидектомия задерживает рост и дифференциацию тем сильнее, чем раньше удаляется щитовидная железа. На основании опыта тиреоидектомии бакланов и пеликанов Войткевич приходит к выводу, что „у птенцовых рост организма находится в меньшей зависимости от гормона щитовидной железы, нежели у выводковых“. Опыт тиреоидектомии цаплевых птиц показал, что „постэмбриональное развитие птиц, послуживших материалом в настоящей работе, осуществляется нормально только при наличии в гуморальной среде тиреоидного гормона в достаточной концентрации. При понижении уровня обогащенности организма гормоном ниже некоторого минимума происходит торможение общего роста. В этих же условиях оперение происходит нормально. Но в условиях полного отсутствия гормонов щитовидной железы отклонение от нормы выражено в большей степени в развитии перьевого покрова, нежели в общем росте организма“ (Войткевич).

Млекопитающие. В руках Cristian'a и Сао тиреоидектомия крысы не вызвала серьезного нарушения. Единственно, что отмечает Сао — повышение после тиреоидектомии чувствительности крысы к недостатку кислорода. Свинка после тиреоидекто-

мии становится вялой и апатичной. Она теряет шерсть. У нее плохо заживают кожные повреждения (Parhon). Отчетливые изменения вызывает тиреоидектомия у молодых кроликов в виде заметной задержки роста скелета, ожирения, гипотермии, что напоминает клиническую картину тиреоидной недостаточности у детей. Трофические изменения кожи выражаются жирностью, себорреей, неправильным ростом волос. На спине и на затылке волос выпадает. Если тиреоидектомия сделана у неполовозрелого животного, у самца нет нормального опускания testes, у самки матка остается инфантильной и гипопластичной. Весьма заметно торможение роста после тиреоидектомии у козлят. Тиреоидектомированные в детстве козы и во взрослом состоянии сохраняют вид козлят. Полугодовая коза имеет вид 4—5-недельного козленка. Останавливается развитие половых желез и с ними вместе рост всей половой системы. Таков же эффект ранней тиреоидектомии барана (Van Eiselsberg, Simpson, Parhon, Jeandelize). Тиреоидектомия взрослой свиньи не вызывает заметных нарушений (Horsley, Munk, Moussu). Но тиреоидектомированный поросенок перестает расти и жиреет (Moussu). Так же перестают расти тиреоидектомированные телята (Hug), жеребята и ослы (Cadéae, Guinard, Moussu, Hug, Houssey). У кошки Jeandelize описал состояние после тиреоидектомии, как постепенно развивающуюся кахексию с гипертермией, с отставанием в росте, с трофическими нарушениями. Как и у других видов животных, тиреоидектомия особенно отражается на общем состоянии, если операции подвергаются молодые животные. У собак, по данным Massaglia, развивается состояние, похожее на тиреогенную микседему у человека. Сходное с микседемой состояние тиреоидектомия вызывает и у обезьян (Horsley, Murray, Edmunds, van Eiselsberg). Первые сообщения о тиреоидектомии обезьян—*macacus rhesus* относятся к 1884—86 гг. (Horsley). По этому описанию, у некоторых обезьян развивалась тетания (одновременное удаление щитовидных и паращитовидных желез). Если тетании не было, или если обезьяна оправлялась от тетании, постепенно развивалась картина слизистого отека и кретинизма. Молодые обезьяны жили после операции 6—7 лет и погибали в состоянии микседемы и кретинизма. У *macaca radiata* после тиреоидектомии наблюдаются вялость, анемия, набухание век и губ (Murrey 1893). Тиреоидектомированный *macaca silvans* после периода острой тетании впадает в состояние апатии и подавленности (Eiselsberg 1900). Тиреоидектомированные обезьяны самки становятся после операции ненормально толстыми и апатичными (Burford, Allen, Diddle 1936). Однако, многие экспериментаторы

отмечают, что тиреоидэктомия взрослых обезьян не вызывает определенного патологического состояния—ни микседемы, ни ретенции воды, ни угнетения психики, ни нарушения жирового и липоидного обмена (Munk, Kishi, Vincent, Jolly, Halpenny, Gunn, Carlson, Woelfel, Fleischman, Schumacker, Straus).

Из приведенных опытов тиреоидэктомии разных видов животных видно, что по типу реакция на тиреоидэктомию одинакова. Ни для одного животного щитовидная железа не является жизненно необходимой. Если операция сделана аккуратно и асептично, если после тиреоидэктомии остается достаточное количество паратиреоидной ткани, животное переживает тиреоидэктомию. Однако, такое вмешательство, конечно, не остается для животного индифферентным. Нарушения, вызываемые тиреоидной недостаточностью, заключаются в нарушении роста, трофики и обмена веществ. Чем моложе животное, тем сильнее отражается на общем его состоянии недостаточность щитовидной железы. Чем выше организовано животное, тем сильнее нарушается общее состояние от выпадения тиреоидного гормона. У высших животных особенно ясно выражено значение щитовидной железы для функции нервной системы, в частности центральной нервной системы с ее функцией высшей нервной деятельности. Влияние это заметно уже у пресмыкающихся. Оно значительно выражено у таких умных животных, как собаки, которые после тиреоидэктомии, особенно после тиреоидэктомии ранней превращаются в настоящих идиотов. У человека же нарушение высшей нервной деятельности, нарушение психики, неполноценность интеллекта часто занимают центральное место во всей клинической картине гипотиреозидизма и особенно атиреоза.

Нарушение роста. Нарушения роста, вызываемые тиреоидэктомией, сильнее всего проявляются в росте скелета и в развитии половой системы.

Все кости после удаления щитовидной железы или совсем не растут, или растут не так, как должно. Отстают в росте кости черепа, позвонки, тазовые кости, лопатки, ключицы, челюсти, но особенно—длинные трубчатые кости. Деформации в суставах обычно не бывает. Hofmeister описывает „специфическую дегенерацию эпифизарных хрящей“, „дегенерацию, заключающуюся в ограничении нормальной клеточной пролиферации, в набухании и в образовании щелей в основном веществе с везикулярным набуханием хрящевых полостей, с атрофией, даже с частичной потерей клеток“. „Благодаря такому выраженному замедлению роста скелета, тиреоидэктомированное животное приобретает совершенно характерный вид: тело шарообразно, лапы и хвост коротки; это не урод, но карлик“. Замедление роста или потеря способности к нормаль-

ному росту кости обуславливает плохое срастание костных переломов у тиреоидектомированных животных (Hanau, Steinlein, de Bayon, Puzzolini). (Подробности о значении тиреоидного гормона для роста костей приведены дальше).

В значительной степени при тиреоидной недостаточности нарушаются рост и развитие **половых желез**. Овариальные фолликулы не только не развиваются, но даже уже развившиеся атрофируются, что обуславливает стерильность тиреоидектомированных животных (Hofmeister). Мужская половая железа остается в брюшной полости и не спускается в мошонку. Благодаря атрофии половых желез, вся половая система у самцов и у самок приходит в атрофичное состояние. Животные становятся стерильными главным образом из-за атрофии половой системы, но отчасти и из-за потери или отсутствия полового инстинкта.

Нарушение ростово-регенеративных процессов при недостаточности щитовидной железы распространяется на **крово-творную ткань**. Издавна замечена бледность слизистых оболочек у тиреоидектомированных животных, бледность гребня у тиреоидектомированных птиц. У тиреоидектомированных кроликов обычно уменьшение числа красных телец в крови (Jeandelize). Соответственно уменьшается и содержание гемоглобина. Эритроциты, образующиеся в костном мозге тиреоидектомированного животного, оказываются дефектными. Резистентность их понижена (Bottali, Gley, Langlois). Кровотворная система плохо приспосабливается к повышенному требованию. Так, в разреженной воздушной атмосфере, когда у нормального кролика число эритроцитов в крови увеличивается на 7—20%, у тиреоидектомированного оно уменьшается на 7,5—40%; соответственно уменьшается и концентрация гемоглобина (Mansfeld). Тиреоидектомированное животное значительно хуже восстанавливает потерянную кровь.

Шерсть после тиреоидектомии выпадает и плохо вырастает вновь. „Иногда остаются только отдельные пучки шерсти, сквозь которую просвечивает жирная и шелушащаяся кожа“ (Lucien, Parisot, Richard). **Кожа** тиреоидектомированного животного становится сухой, грубой и шелушащейся. Она утолщается, благодаря скоплению в коже и в подкожной клетчатке воды. Такая ретенция воды, наряду с уменьшением кровоснабжения, придает коже вид бледный, пастозный и огрубевший. Подкожная клетчатка пропитывается полужидким веществом мукоидного состава, располагающимся между тяжами соединительной ткани и окружающим волосные луковицы и сальные железы. Такое изменение кожи Weber наблюдал у тиреоидектомированной козы. Однако, такая мукоидная инфильтрация кожи и подкожной клетчатки у тиреоидек-

томированных животных — явление далеко не постоянное. Многие исследователи искали такого отека кожи в разные сроки после тиреоидэктомии — и с результатом отрицательным. Virchow описал в коже тиреоидэктомированного животного значительное разрастание фиброзной ткани. В ряде случаев утолщение и огрубение кожи обуславливаются не разрастанием фиброзной ткани и не инфильтрацией мукоидной жидкостью, но накоплением жира. Шерсть становится сухой, грубой и ломкой. Эти изменения еще больше усиливаются из-за недостаточной секреции сальных желез. Когти растут кривыми, толстыми и негладкими. Они легко ломаются и после поломки, вырастают еще больше неправильными, иногда не вырастают вовсе.

Зубы у животных, тиреоидэктомированных в раннем возрасте, вырастают мелкими и неправильно расположенными. Они легко разрушаются. После поздней тиреоидэктомии зубы тоже становятся непрочными.

Нервная система. Нервная система во всех ее отделах приходит в подавленное состояние. Животное по мере нарастания тиреоидной недостаточности становится все более скучным, апатичным, неряшливым. Оно перестает играть, ласкаться и интересоваться едой. Оно не разыскивает пищи и предлагаемую ему еду принимает вяло, без удовольствия и без благодарности. Собаки и кошки избегают двигаться и сидят подолгу в углу клетки. Если их принудить бежать, они бегут неуклюжей, шатающейся походкой. Рефлекторная возбудимость понижается. Понижается чувствительность к электрораздражению и к раздражению многими нервными ядами. Возбудимость периферической нервной системы тоже уменьшается (Falta, Rudinger).

Сильно страдает в отсутствии щитовидной железы вегетативная нервная система. Понижение тонуса вегетативной нервной системы выражается гипотонией, медленностью сердечного ритма, медленностью кишечной перистальтики. Наряду с общим понижением тонуса вегетативной системы понижается и реактивность ее к фармакологическим и фармако-биологическим возбудителям. Например, у тиреоидэктомированного животного миотическая реакция на пилокарпин получается более слабой и кратковременной, чем у животного нормального (Falta, Rudinger). Ослаблены и реакции на адреналин — гипертоническая, гипергликемическая и гипертермическая.

Обмен веществ. Постоянны и характерны для тиреоидной недостаточности изменения обмена веществ. Без специального исследования, по поведению тиреоидэктомированного животного, по его реактивности к разным раздражителям можно

а priori ожидать ограничения катаболической фазы обмена. Данные прямого исследования подтверждают это предположение: все звенья обмена в его расщепительной и окислительной фазах протекают более вяло и медленно. Общим суммарным отражением этого торможения катаболизма является понижение **теплообмена**. Организм, лишенный щитовидной железы, во-первых, освобождает меньше тепла, во-вторых, с трудом усиливает теплопродукцию в тех условиях, в которых у нормального животного теплообмен повышается. Уже было упомянуто, что тиреоидектомированному животному свойственна гипотермия. У холоднокровных щитовидная железа не имеет такого значения для теплообмена и для терморегуляции, как у теплокровных. Поэтому и тиреоидектомия у них не вызывает понижения температуры тела. У животных, лишенных щитовидной железы, теплопродукция от инфекции, от укола в дно четвертого желудочка, от вакцинации повышается гораздо меньше, чем у животных нормальных, или не повышается вовсе. Этой пониженной способностью к теплообразованию объясняется плохая приспособляемость животных, лишенных щитовидной железы, к холоду. Тиреоидектомированные крысы от охлаждения погибают раньше, чем нормальные (Pfeiffer, Korenchevsky, Ring). Чем больше времени проходит после удаления щитовидной железы, т. е. чем больше выражена тиреоидная недостаточность, тем приспособляемость к холоду хуже (Leblond, Cross).

Соответственно понижению теплообразования понижаются все окислительные процессы, что выражается суммарно уменьшением **газообмена** (Ющенко, Achard, Binet, Schneider, Maranon). Labbé и Stevénin приводят такие данные: нормальный кролик за час на килограмм тела поглощает 1,82 л кислорода, тиреоидектомированный—0,887. Нормальный кролик за час на килограмм тела выделяет 1,684 л углекислого газа, тиреоидектомированный—0,560. Понижение окисления распространяется на все нутритивные вещества. Поэтому, если тиреоидектомированное животное не голодает, если оно не выполняет особенно напряженной мышечной работы, т. е. если не имеют значения факторы, изменяющие газовый коэффициент за пределы истинного коэффициента окисления, то дыхательный коэффициент после тиреоидектомии остается обыкновенно в пределах нормального, т. е. близким к единице. Расщепительная фаза обмена у животного, лишенного щитовидной железы, угнетена в той же мере, что и окислительная. Поэтому нет состояния дизоксидации. Нарушение газообмена при тиреоидной недостаточности есть выражение равномерного угнетения и расщепления и окисления всех нутритивных веществ—и белка, и сахара, и жира.

На фоне такого угнетения катаболической фазы приобретает преобладание анаболическая фаза, т. е. общий баланс энергии становится положительным.

Замедление **белкового обмена** выражается уменьшением выделения азота. Но, так как замедление обмена касается в одинаковой мере и расщепительной и окислительной фаз, то продукты распада белка доводятся до того же состояния, как и при нормальном обмене, т. е. они почти целиком доводятся до мочевины и выделяются в виде мочевины. Поэтому соотношение количеств общего и мочевинового азота при тиреоидной недостаточности не меняется.

Экспериментальный зоб

Существуют районы, где среди жителей чрезвычайно распространено заболевание щитовидной железы, связанное с увеличением ее размера, иногда с гиперфункцией, но гораздо чаще с гипофункцией ее. Эти районы называются районами эндемического зоба. Причина эндемического характера распространения этого заболевания неизвестна. В виду того, что в районах эндемического зоба нередко изменения щитовидной железы и у животных, эта проблема должна быть доступной экспериментальному исследованию. Многие попытки экспериментального получения зоба или экспериментального воздействия на зоб дали отрицательный или сомнительный результат. На двух международных конгрессах, бывших в Берне в 1927 и в 1933 г., экспериментальному зобу было посвящено много внимания. Исходя из гидротеллурической теории происхождения эндемического зоба (теория Bicher'a), Williams и Bicher пытались приписать патогенное значение воде данных районов. Однако, если животное поить водой, привезенной из районов, свободных от эндемического зоба, то, живя в Швейцарии в районе эндемического зоба, животное все равно заболевает (Hirschfeld, Klinger, Répin). Таким образом, значение воды становится сомнительным. Проверка теории о роли недостатка иода в генезе эндемического зоба дала в эксперименте результат или неопределенный (Tanabe) или отрицательный (Hellwig). Теория эта кажется мало вероятной, так как в районах зоба снабжение иодом не предотвращает заболевание (Höjer), и недостаток алиментарного иода не вызывает заболевания в районах, свободных от эндемического зоба. Pfaundler и Répin связывают происхождение эндемического зоба с влиянием радиоактивных веществ. Однако, геологических и физических данных слишком мало как для того, чтобы признать эту теорию, так и для того, чтобы опровергнуть ее. Авторы

этой теории указывают на определенную пропорциональность между развитием зоба и радиоактивностью почвы отдельных районов Швейцарии. Но и у крыс, живущих на грунте, привезенном из районов эндемического зоба, в щитовидной железе не наступают изменения, характерные для зоба. Наоборот, пребывание в районе эндемического зоба вызывает у крысы увеличение щитовидной железы, если даже вода, пища и земля доставляются из районов, свободных от зоба.

Попытка объяснить эндемический зоб инфекцией не удалась. Правда, Galli-Valeri, Masserli, Rosenow, Crotty, Folley, Hauda даже выделили и описали какого-то возбудителя зоба. Но ошибочность их утверждения скоро была доказана (Jacoby). Серологическое исследование не дало никаких указаний на инфекционную природу эндемического зоба (Weichardt, Kolle, Schittenhelm).

Chesney, Clawson и Webster наблюдали изменение щитовидной железы у кролика в виде диффузного паренхиматозного зоба от длительного питания преимущественно капустой. В дальнейшем эти данные были подтверждены Marine'ом и McCarrison'ом. Это свойство капусты не зависит от содержания и от количества в ней иода (Harcus, Aetken). Действующее на щитовидную железу кролика начало извлекается из капусты эфиром. Marine приписывает способность вызывать изменение в щитовидной железе цианистым соединениям. Цианистые соединения известны, как фактор, тормозящий тканевое дыхание. Согласно предположению Marine'a и Webster'a, увеличение щитовидной железы на фоне такого угнетения компенсаторно, т. е. организм пытается преодолеть это торможение усиленной выработкой гормона, стимулирующего окислительные процессы. В капусте содержатся изоцианаты (Hoffmann, Gildemeister), в организме легко переходящие в цианиды (Weith). В некоторых сортах капусты содержатся и готовые цианиды, как адетонитрил или метилцианид. Особенно сильно действуют на щитовидную железу поздние сорта капусты. Капуста, созревающая рано, значительно менее вредоносна или совсем не вредоносна. Среди населения Югославии довольно сильно распространен зоб. И среди этого населения очень распространено вегетарианское питание, особенно питание капустой. После описания „капустного зоба“ Chahovitch и Frajnt проверили влияние такого питания на кролика. Щитовидная железа увеличивается размером. В ней образуется много мелких везикул. Коллоид быстро рассасывается. Эпителий высок. Таким образом, щитовидная железа превращается в диффузный зоб. Подобное влияние свойственно многим растениям семейства brassica, к которому принадлежит и капуста. Дикорастущие brassica при длительном скормли-

вании их кроликам тоже вызывают увеличение размера щитовидной железы (Юдина). Данные эти представляют, помимо теоретического, и практический интерес, потому что дикорастущие *brassica* часто засоряют поля с хлебными культурами. Семена их примешиваются к зерну. Таким образом, семена *brassica* могут оказывать раздражающее щитовидную железу влияние при употреблении людьми в пищу такого засоренного зерна.

В первых описаниях капустного зоба описывалось гиперпластическое и гиперфункциональное состояние щитовидной железы—высокая форма эпителия, быстрое рассасывание коллоида, образование мелких везикул. Однако, дальнейшее исследование показало, что далеко не всегда зоб, образующийся в условиях капустного питания, имеет характер паренхиматозного, гипертиреоидного зоба. В ряде случаев увеличение щитовидной железы, вызванное кормлением *brassica*, в смысле функции оказывается индифферентным. Так, у крысы увеличение щитовидной железы, вызванное кормлением семенами *brassica*, не сопровождается изменением поглощения кислорода, что должно было бы быть, если бы увеличенная щитовидная железа находилась в состоянии гиперфункции или гипофункции.

В *brassica* нет ничего, препятствующего реакциям тканей на тироксин. Введение тироксина крысам со щитовидной железой, увеличенной от длительного кормления *brassica*, вызывает обычную и характерную для тироксина реакцию в виде усиления газообмена (Whitehead).

Несмотря на описание капустного зоба, как диффузного паренхиматозного зоба, т. е. связанного с усиленной функцией щитовидной железы, основной обмен у кроликов уменьшен (Chesney, Clawson, Webster). Также уменьшен основной обмен при увеличении щитовидной железы, вызванном кормлением соевыми бобами (Sharpless, Hapson).

Второе предположение, помимо предположения об угнетении тканевого дыхания циановыми компонентами *brassica*, о механизме влияния этих растений: какое-то вещество, содержащееся в этих растениях, не препятствуя реакции тканей на тиреоидный гормон и не угнетая тканевого дыхания, препятствует образованию дийодтирозина и тироксина. Это предположение объясняет, почему введение дийодтирозина и тироксина препятствует понижению обмена при образовании зоба. Но это предположение совершенно не объясняет, почему введение дийодтирозина и тироксина препятствует увеличению щитовидной железы. Насколько понятно, с точки зрения этого допущения, субституирующее влияние дийодтирозина и тироксина, настолько же непонятно непосредственное влияние их на щитовидную железу.

Предположение, что brassica влияют на щитовидную железу, благодаря наличию в них соединений циана, подтвердилось. Так, введение метилцианида в нетоксической дозе вызывает увеличение щитовидной железы (Marine, McCarri-son). Некоторые органические соединения иода тоже вызывают реакцию со стороны щитовидной железы, но более слабую. Возможно, что гиперплазия щитовидной железы наступает под влиянием самого циана, освобождающегося в организме из циановых соединений. Стойкие соединения циана, не расщепляющиеся в организме, как фенилцианид C_6H_5NC , гиперплазии щитовидной железы не вызывают. У животных, неспособных к расщеплению циановых соединений, гиперплазии щитовидной железы при введении этих соединений не бывает. Так, не реагируют на введение метилцианата куры (Spence).

Тиоцианат, вызывающий зоб, применяется в клинике лечения гипертонии. Rawson, Hertz и Means наблюдали два случая развития зоба у больных гипертоников, принимавших тиоцианат. В обоих случаях зоб был гипотиреоидным, т. е. сопровождался уменьшением функции щитовидной железы с понижением у больных газообмена. Таких случаев как будто необъяснимо возникающего гипотиреоидного зоба от лечения тиоцианатами не так мало. Так, Palmer и Kinsley наблюдали больную с высокой гипертонией, у которой развился зоб при лечении тиоцианатом и исчез после прекращения лечения. Kobacker наблюдал в аналогичных условиях развитие зоба с микседемой. И зоб и микседема прошли спонтанно после прекращения приема тиоцианата. Сходные случаи описаны Barker'ом, Rose'м, Foulger'ом, Fah-lund'ом.

Эксперимент показал, что зоб могут вызывать многие тиосоединения. Это имеет особый интерес в виду широкого применения в клинике сульфамидных препаратов, как влияние на щитовидную железу brassica имеет особый интерес в виду широкого применения в быту соли. Среди соединений, содержащих группу $-NH-SC-NH-$, найдено больше 20, способных вызывать зоб, среди сульфамидов—12 таких соединений. Зоб с понижением обмена возникает под влиянием сульфамидов, тиомочевины и ее производных (Astwood, McKenzie). Тиоурацил у крысы вызывает увеличение щитовидной железы в большей степени, чем тиоцианат. Так, от введения тиоцианата вес щитовидной железы увеличивается в среднем на 185%, от введения тиоурацила—на 310%. Гипофункциональное состояние такой щитовидной железы сопровождается потерей в значительной степени способности к фиксации иода из крови. Так, из введенного

крысе радиоактивного иода нормальная щитовидная железа захватывает 57%, щитовидная железа, увеличенная под влиянием тироурацила, — только 10% (Ramson, Tannheimer, Peacock). Сульфадиазин, как и тироурацил, приводит щитовидную железу в недействительное состояние и заставляет ее терять запас иода. Коллоид, сохраняющийся в щитовидной железе, оказывается почти лишенным иода (Astwood, Bissel). Опыт с применением радиоактивного иода показал, что после введения тироурацила щитовидная железа теряет способность не только к фиксации иода из крови, но и к введению его в органическую молекулу. Введенный под кожу радиоактивный иод, который у нормальной крысы быстро обнаруживается в дийодтирозинной и в тироксинной связи, у крысы, которой вводится тироурацил, в эти аминокислоты не попадает (Franklin, Lerner, Chaikoff). Такого же влияния тиомочевина. Радиоактивный иод у крысы, которой предварительно повторно вводилась тиомочевина, не попадает ни в молекулу дийодтирозина, ни в молекулу тироксина (Keston, Goldsmith, Gordon, Charipper). Тироурацил и тиомочевина вызывают значительное увеличение щитовидной железы у цыплят (Mixner, Reinke, Turner). Увеличение щитовидной железы наступает от введения фенилтиомочевины (Richter, Clisly), аллилтиомочевины (Kennedy), некоторых дериватов анилина (Mackenzie, Astwood, Sullivan, Bissell, Tislowitz).

Щитовидная железа, изолированная в среде, содержащей тиомочевину, не захватывает иода из среды и не вводит его в органические соединения (Keston, Goldsmith, Gordon, Charipper). Сульфаниламид, сульфацил, сульфатиазол в концентрации $M.10^{-3}$ препятствуют образованию изолированной щитовидной железой дийодтирозина и тироксина, что проверено опытами с применением радиоактивного иода в неорганическом соединении, добавляемого к изоляционной среде (Franklin, Chaikoff).

После длительного введения небольших количеств фтора у крыс и у кур щитовидная железа подвергается изменениям, подобным изменениям ее у человека при эндемическом зобе (Pighini). У крыс железа увеличивается в 5—6 раз. У многих животных под влиянием фтора задерживается рост и развиваются явления „фторного кретинизма“. Даже незначительный избыток фтора приводит щитовидную железу в состояние угнетения. Фтор не только угнетает спонтанную деятельность щитовидной железы, но и препятствует ее реакции на гипоталамический тиреотропный гормон. Так, фтор понижает обмен, усиленный под влиянием тиреотропного гормона. Фтор препятствует и периферическим реакциям на

тироксин—тиреоидному ускорению метаморфоза головастиков (Kraft), тироксинному усилению распада гликогена печени. Особенно активен в этом отношении фтор в органической связи, например, фтор-тирозин. Таким образом, фтором можно вызвать экспериментальную недостаточность щитовидной железы. Но попытка объяснить избытком фтора происхождение гипотиреоидного зоба у человека не удалась. Исследование фтора в воде в районах распространения эндемического зоба и в районах, свободных от зоба, показало, что между распространением зоба и содержанием фтора в воде данной местности соотношения незаметно (May).

Щитовидная железа приходит в атрофическое состояние при недостаточности функции мозгового придатка (см. главу о гипофизе).

Таким образом, сначала наблюдение над животными, бывшими на пищевом режиме, состоявшем преимущественно из капусты, потом опыты с различными представителями семейства brassica, потом испытание влияния цианидов, сульфамидов, тиосоединений, некоторых производных анилина, опыты с введением фтора дали в руки экспериментатора способ получения гипофункции щитовидной железы. Раньше надежная гипофункция получалась только путем тиреоидэктомии и, пожалуй, не совсем надежная и кратковременная применением специальных антитиреоидных цитотоксинов. Гипофункция щитовидной железы после гипофизэктомии проходит на фоне более тяжелой эндокринной недостаточности с ее сложными нарушениями—на фоне гипопитуитаризма, в котором явления относительного гипотиреоидизма имеют второстепенное значение. Интерес цитированных данных заключается, во-первых, в возможности вызвать гипофункцию разной интенсивности и произвольной длительности, во-вторых, в возможности приблизиться к разгадке патогенеза эндемического зоба у человека.

Тиреоидная недостаточность в клинике

Тиреоидная недостаточность в клинике весьма разнообразна по степени—от небольшой вялости функции щитовидной железы, граничащей с функцией нормальной, до полной недостаточности в случае отсутствия щитовидной железы. Состояние больного также значительно различается в зависимости от того, в каком возрасте началось заболевание, подобно тому, как в эксперименте результат получается различным в зависимости от того, в каком возрасте была произведена тиреоидэктомия. В клинике наиболее тяжелые формы недостаточности наблюдаются в случае врожденной аплазии щито-

видной железы. По степени различаются недостаточность полная, неполная, стертая, или так называемая *forme fruste*, и частичная, или парциальная.

Полная тиреоидная недостаточность в ее различных формах, в особенности в форме эндемического кретинизма, известна давно—со второй половины XVIII века. Однако, следы регистрации этого заболевания можно уловить уже в глубокой древности, когда, конечно, не были понятны ни природа, ни причина его. Например, Regnault обнаружил микседематозные черты в изображении одного египетского бога. Первое толковое описание полной тиреоидной недостаточности принадлежит Gull'ю. Это—описание женщины со своеобразным заболеванием, выражающимся отеком всего тела с преимущественной локализацией на лице и на конечностях и состоянием интеллекта, подобным кретиноидному. Аналогичное наблюдение описано Ord'ом. Savage признал возможность такого состояния не только у женщин, но и у мужчин. В 1875 г. Morgan в письме к Charcot описал не виданное им раньше заболевание, встреченное им в Нижней Бретани. Описание соответствует описанию Gull'я. Приблизительно в это же время Charcot встретил микседематозного больного и назвал его заболевание *cachexie rachydermique*. Bourneville в это же время описал под названием *idiotie myxoedémateuse* врожденную микседему. Подобные описания, наряду с описанием братьями Reverdin'ами несчастных последствий струмектомии, давно правильно установили значение щитовидной железы в патогенезе микседемы и кретинизма. Неполная недостаточность, приобретенная недостаточность, *formes frustes* были дифференцированы позже.

Классическая полная врожденная недостаточность есть следствие порока развития в виде отсутствия щитовидной железы у зародыша. Признаки такой недостаточности проявляются рано—при внимательном наблюдении за ребенком с первых недель жизни. Окружающие замечают сначала отсутствие или задержку роста в длину. Вес прибавляется. Но ребенок остается ненормально маленьким. „Он остается безразличным и неподвижным, не плачет, не улыбается, не пытается подняться и сесть; лицо бледно, невыразительно, одутловато, что производит на окружающих впечатление, что эта полнота зависит от дурного жира (*mauvaise graisse*)“ (Richard). „Голова, лишенная выражения, помещается на короткой толстой шее, на передней поверхности которой не удается прощупать щитовидной железы; из полуоткрытого рта высовывается язык, слишком объемистый; лоб низок, уши широки, толсты, часто плохо оформлены; череп слишком

массивен, и его передний родничок остается широко раскрытым без тенденции к закрытию" (Lucien). Ребенок нередко рождается нормальной величины. Возможно, что до рождения рост обеспечивается тиреоидным гормоном матери. Но после рождения рост идет очень медленно. Здоровый ребенок от рождения до года вырастает в среднем на 20 см, атиреоидный — только на 2—3 см. Руки, особенно ноги остаются коротки. Грудная клетка расширяется, но не удлиняется. Голова кажется непропорционально большой. Стопы ног и кисти рук коротки, толсты, квадратны. Позвоночник искривлен. Рентгеноскопия длинных костей показывает задержку образования точек окостенения и нарушения формирования суставных хрящей. Вес увеличивается непропорционально росту.

Нарушение ростовых процессов не ограничивается одним скелетом. Так, вяло идет образование крови. Обычно микседематозные кретины анемичны. Число эритроцитов и содержание гемоглобина в периферической крови уменьшены. Правда, иногда в периферической крови обнаруживается увеличение числа эритроцитов. Однако, это не подлинная гиперглобулия, но только сгущение крови на месте вследствие стаза, вследствие недостаточности кровообращения.

Кожа имеет отечный вид. Особенно выражена отечность кожи на лице, на веках, на губах. Веки опухают иногда настолько, что глаза едва раскрываются. Отечное пропитывание распространяется на слизистые оболочки. Прорезывание и смена зубов задерживаются. Как у рано тиреоидектомированного животного, у больного выраженной микседемой половые железы не только не развиваются, но и приходят в состояние атрофии. Поэтому не бывает ни полового созревания, ни развития вторичных половых признаков.

Особенно тяжело при врожденном атиреозе страдает развитие нервной системы. „В большинстве случаев нет никакого признака развития мозговых функций; ребенок остается идиотом, так что Bourneville описал полный врожденный атиреоз под названием микседематозной идиотии. Те же проявления, которые мы видели у животного, тиреоидектомированного после рождения, мы находим и здесь: отсутствие каких бы то ни было проявлений интеллектуальной деятельности, в частности апатию, безразличие, потерю даже инстинктивных функций самосохранения и опрятности; остается только потребность в пище, которую дитя выражает хриплым и нечленораздельным криком; оно совершенно неспособно удовлетворить эту потребность самостоятельно; по выражению Roesch'a, человек с врожденной атиреоидией есть настоящее „человек-растение“ (Parisot). В случаях некоторой задержки развития атиреоидизма у ребенка могут быть какие-то

примитивные проблески сознания и психики, хотя бы в форме инстинктивных проявлений. Roesch называет таких больных „человек-животное“.

Неполноценность нервной системы распространяется на продолговатый и спинной мозг, на мозжечок, на периферическую нервную систему. Нарушение возбудимости периферической и центральной нервной системы выражается быстрой утомляемостью таких больных. Низкое артериальное давление, редкий и слабый пульс, медленная перистальтика кишок — показатели пониженного тонуса вегетативной нервной системы.

Врожденная атиреоидия представляет собой наиболее тяжелую форму недостаточности щитовидной железы у человека. Вне районов эндемического зоба и эндемического кретинизма такие пороки встречаются довольно редко. Понятно, что приобретенная недостаточность принимает тем более тяжелую форму, чем раньше она приобретается (остановка телесного и психического развития) и чем более выражена дефектность щитовидной железы. Однако, и приобретенный гипотиреозидизм в форме **детской и юношеской микседемы** может быть полной недостаточностью щитовидной железы, например, в случае разрушения щитовидной железы воспалительным или дегенеративным процессом. В этом отношении Garnier и Roger особенное значение приписывают инфекционным заболеваниям детского возраста. Атиреоидизм, наступивший в детском возрасте, останавливает рост тела на том этапе, на котором его захватило разрушение щитовидной железы. Развиваются все симптомы врожденного атиреоидизма, но как бы смягченные и замедленные. Прекращение роста скелета и нарушение оссификации делают больного карликом. Запоздывают или вовсе не появляются коренные зубы. Кожа и слизистые оболочки подвергаются слизистому отеку и трофическим расстройствам. Полового созревания не наступает. Testes у мальчиков остаются маленькими, часто не спускаются. У девочек яичники пребывают в инфантильном состоянии. Соответственно этому вся половая система у девочек и у мальчиков остается инфантильной. Вторичные половые признаки не развиваются. Интеллект не только останавливается в развитии, но часто регрессирует, так что бывший психически нормальный ребенок постепенно превращается в идиота. Такую форму атиреоидизма Brisseaud назвал микседематозным инфантилизмом, что не совсем правильно, так как интеллектуальное развитие не останавливается на уровне развития ребенка, но деградирует до идиотизма.

Юношеский тип характеризуется остановкой роста на той ступени, на которой застало его разрушение щитовидной железы. Поэтому здесь дело идет не о карликовости, как

при детском и, тем более, врожденном атиреоидизме, но только о низкорослости. Угнетение психики не доходит до полного идиотизма. Но психика становится весьма дефектной. Lucien, Parisot и Richard так описывают этих больных: „Благодаря уже бывшему определенному развитию умственных функций, больной не становится идиотом, но он становится апатичным, безучастным ко всему, он теряет память; почти совершенно утрачивается способность к отвлеченному мышлению. Больной, бывший на 12-м году жизни из первых в классе, пораженный в это время инфекцией, разрушившей щитовидную железу и вызвавшей появление микседемы, теряет способность читать и писать, не имеет больше памяти, едва узнает своих родителей; вскоре он становится раздражительным и начинает произносить только отдельные слова“. Если микседема началась после полового созревания, вторичные признаки сохраняются. Эта форма представляет переход к микседеме взрослых.

Полная тиреоидная недостаточность, развивающаяся у взрослого, бывает очень редко. Раньше, пока физиологическое значение щитовидной железы не было достаточно оценено, неоднократно описывалось состояние больного после хирургического удаления щитовидной железы. Но в настоящее время только исключительные показания могут побудить врача к полной тиреоидэктомии человека. Парциальная же тиреоидэктомия не вызывает недостаточности, если только оставшаяся часть щитовидной железы не подвергается дегенерации или воспалению с последующими склерозом и гибелью функционирующей паренхимы. Интересный случай невольно сделанной полной тиреоидэктомии описал Seldowitsch: у 14-летней девочки с основания языка было вырезано какое-то образование, принятое за опухоль, величиной с вишню. Микроскопическое исследование показало его добавочной щитовидной железой. Однако, эта тиреоидная ткань оказалась не добавочной, но единственной бывшей у девочки, так как на обычном месте щитовидной железы не было. Через 7 месяцев после операции девочка оказалась в состоянии типичной микседемы.

В редких случаях щитовидная железа у взрослого человека подвергается спонтанному разрушению.—после бывшего в ней кровоизлияния, после острого воспаления, осложняющего такие общие инфекции, как острый ревматизм, брюшной тиф, скарлатина. Как и при атиреоидизме другого происхождения, главные проявления недостаточности заключаются в трофических нарушениях, в угнетении обмена, в изменении функции нервной системы. Поскольку гормональное выпадение происходит у взрослого человека, когда формирование скелета уже

закончено, нарушения общего размера и роста не бывает. Но трофические изменения наступают в виде слизистой инфильтрации кожи и подкожной клетчатки с утолщением, огрубением и инфильтрацией покровов, с потерей волос на голове и на теле, с порчей зубов и ногтей. Нервная система страдает, хотя и меньше, чем при юношеской недостаточности, и особенно меньше, чем при врожденной микседеме. Но все-таки именно на нервную систему падает главная тяжесть заболевания. Взрослый человек, потерявший щитовидную железу, не становится идиотом, „умственные способности сохраняются, но как бы засыпают; мышление медленно, память ленива; человек, умственная деятельность которого раньше была нормальной, становится апатичным, его пугает всякое умственное напряжение; он теряет весь инстинкт общности, удаляется от людей и предаётся печали, особенно от сознания уменьшения своих способностей. Скоро физиономия начинает отражать этот умственный упадок; появляется выражение неосмысленное, безразличное, иногда даже глупое“. „Наряду с интеллектуальной апатией у взрослого микседематика наблюдается в высшей степени выраженная физическая апатия, ему тяжело всякое мышечное усилие, и, если он решает сделать что-нибудь, его движение медленно, неловко, неуклюже. Он не может больше выполнять работ, требующих ловкости и точности, вроде вышивания, работы с часами. Со временем синдром отягчается, и такой субъект проводит свои дни молча, праздно, сидя где-нибудь на солнце или у огня, потому что микседематик зябок и гипотермичен“ (Lucien, Parisot, Richard). Эта гипотермия есть следствие пониженного термогенеза, что выражается, как при всех формах атиреоидизма и гипотиреоидизма, уменьшением основного обмена. Вялая функция кроветворной ткани приводит к уменьшению числа эритроцитов и содержания гемоглобина в крови. Кровяное давление понижено, — особенно давление максимальное. Часто бывают периферические стазы с цианозом и похолоданием. Биение сердца медленно. Амплитуда сердечного сокращения ограничена. Иногда нарушена ритмичность деятельности сердца. Движение кишок значительно задержано. Половая функция подавлена (импотенция и отсутствие полового интереса у мужчины, прекращение менструаций и стерильность у женщины). Такая микседема, раз начавшись, развивается прогрессивно и неуклонно, доводя больного до кахектического состояния. Погибают такие больные обычно от интеркуррентных инфекций, чаще всего от туберкулеза.

При эндемическом кретинизме в районах эндемического зоба редко имеется полная недеятельность щитовидной

железы. Обычно это—более или менее выраженная недостаточность и лишь в единичных случаях полное выпадение тиреоидной функции. Щитовидная железа кретина частично склерозирована с потерей эпителия, частично поражена кистозным перерождением. Но между соединительнотканными тяжами и между кистами могут сохраняться хотя и атрофированные, но все-таки еще функционирующие эпителиальные элементы. Количество этих сохранившихся эпителиальных элементов определяет симптоматику заболевания. Понятно, что чем меньше функционирующего эпителия, тем глубже недостаточность и тем тяжелее кретинизм. В ряде случаев больной имеет вид классического микседематика маленького роста, с короткими конечностями, с выдающимся вперед животом, тяжелой головой, с грубыми, одутловатыми, отечными чертами лица, с низким лбом, с толстым, особенно у основания носом, с распухшими губами, со вздутым высовывающимся языком. Однако, больше чем у половины эндемических кретинов, слизистого отека нет (Bircher). Степень интеллектуального нарушения варьирует от умственной отсталости до полного идиотизма.

Нарушение формирования скелета также определяется степенью разрушения или недоразвития тиреоидной ткани. Чем больше выражены эти разрушения и недоразвитие, тем больше неправильности формирования скелета приближаются к неправильностям при врожденной микседеме. Но в большинстве случаев эпифизарные швы смыкаются в свой срок, и оссификация костей происходит. Характерна асимметричность в расположении нарушений, что определяет асимметричную структуру всего тела. Зубы запаздывают появлением, растут криво, легко портятся. Половые железы атрофичны. Поэтому эндемические кретины при определенно выраженной недостаточности обычно бесплодны. Если все-таки оплодотворение и беременность наступают, дитя обычно рождается нежизнеспособным.

Для обмена характерна, как и для обмена при всех формах тиреоидной недостаточности, та же общая заторможенность, особенно заторможенность катаболической фазы.

Ранний диагноз кретинизма труден. Определение основного обмена, правильно отражающего состояние щитовидной железы у взрослого, у младенцев и детей дает мало надежный результат. В клинике оно применяется редко. При развившемся кретинизме диагноз не представляет трудности. Но нередко такой диагноз ставится слишком поздно, когда в мозге произошли уже необратимые изменения, и даже энергичным лечением трудно бывает привести ребенка в нормальное состояние.

Неполная недостаточность встречается в жизни значительно чаще, чем полный атиреоз. По типу нарушения, вызываемые неполной тиреоидной недостаточностью, те же, что и нарушения, вызванные полным выпадением тиреоидной гормональной функции. По степени же они весьма различны — от едва намеченного торможения до торможения, близкого к наблюдаемому при полном отсутствии щитовидной железы. С точки зрения взаимоотношения эндокринных желез с рабочей периферией, с точки зрения избирательной реактивности отдельных систем большой интерес представляют случаи так называемой **парциальной недостаточности**, когда на первый план клинической картины выступает поражение одной какой-нибудь системы, тогда как поражение других систем уступает первому настолько, что имеет ничтожное значение в развитии клинической картины гипотиреозидизма. Формы парциального гипотиреозидизма — формы с преобладанием нервных явлений, формы с преобладанием нарушений роста, формы с преобладанием угнетения половой системы, формы с преобладанием угнетения обмена. Иногда главная тяжесть недостаточности падает на сердце и на сосудистую систему настолько, что больные рассматриваются не как гипотиреоидные, но как сердечные. Сердце подвергается отечному пропитыванию, подобному отечному пропитыванию покровов, что нередко сопровождается перикардiallyй транссудацией (Lemierre, Zondek, Froment, Jeune). После более или менее длительного периода пропитывания сердце подвергается склерозированию — микседематозное и склеротичное сердце. Описаны тиреоидные идиоты и дегенераты с почти нормально сформированным скелетом, с незначительным слизистым отеком. С другой стороны, описаны тиреоидные карлики с типичным нарушением роста и формирования скелета и с умственным развитием, близким к нормальному. Таких гипотиреотиков много среди артистов-лилипутов. Jeandelize исследовал членов цирковой труппы лилипутов. „Колибри“ и нашел большинство из них гипотиреоидными с умственными способностями в приличном состоянии. В районах эндемического зоба парциальная недостаточность щитовидной железы иногда принимает форму полового инфантилизма.

В некоторых районах эндемический зоб имеет совершенно доброкачественный характер. Например, об эндемическом зобе в Чечено-Ингушетии Николаев пишет: „Лучше говорить не о зобной эндемии, а о местностях эндемического увеличения щитовидной железы. Это определение более правильно отражает действительность, тем более, что течение зоба чрезвычайно благоприятно, и случаи зоба с выраженными патологическими проявлениями (механические явления, связанные

с давлением зоба на окружающие ткани, и признаки функциональных расстройств) исчисляются лишь единицами. Увеличение щитовидной железы, часто наблюдающееся в молодом возрасте, у многих проходит совершенно самостоятельно и редко переходит в зоб". В районах распространения зоба на Украине обнаружены случаи индифферентного увеличения щитовидной железы и случаи гипотиреоидного зоба (Примаков, Юдина). Среди случаев индифферентного зоба в верховьях Волги нередко встречается гипертиреоидный и токсический зоб, иногда в форме типичной токсической аденомы щитовидной железы (Николаев).

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА

Из описания экспериментальной и клинической картины недостаточности щитовидной железы видно, что главными проявлениями гормонального выпадения являются нарушения обмена веществ, расстройства роста трофики и изменения функции нервной системы. На основании этого, можно а priori предположить, что гормон щитовидной железы оказывает влияние, главным образом, на обмен веществ, на трофические и ростовые процессы и на функцию нервной системы.

Влияние щитовидной железы на обмен веществ Газовый и тепловой обмен

Влияние щитовидной железы на общий обмен веществ, учитываемый по интенсивности дыхательного и теплового обмена, совершенно определено. У всех теплокровных это влияние однотипно: всегда усиление газового и теплового обмена под действием гормона щитовидной железы и всегда ограничение газового и теплового обмена при тиреоидной недостаточности. Это влияние настолько характерно, что обнаружение изменения основного обмена у больного даже без других проявлений нарушения функции щитовидной железы фиксирует внимание врача на состоянии тиреоидной функции. Обменная реакция на тиреоидный гормон — один из самых надежных способов оценки и стандартизации препаратов щитовидной железы.

Недостаточность щитовидной железы сопровождается уменьшением образования и освобождения тепла. Так, нормальная крыса за час на 1 кг веса тела выделяет 31,85 калорий. После тиреоидэктомии теплообразование уменьшается до 25,46 калорий. Если такой крысе вводить тиреоидные препараты, теплообразование усиливается до 29,4 кал. в час на 1 кг. Если прекратить снабжение тиреоидными препаратами, теплообра-

зование снова уменьшается до 23,52 кал. (Chahovitch). Нормальный кролик выделяет за час на 1 кг тела 25,0—29,3 кал., в среднем 27,2 кал., после тиреоидектомии 16,2—20,6 кал., в среднем 18,3. У собаки гипергормонизацией можно повысить теплообразование на 170% (Kunde), у кролика утроить его (Le Breton, Schaeffer). Крысы, мыши и голуби реагируют слабее. Но и у них под влиянием тироксина термопродукция значительно усиливается. При клиническом гипертиреозидизме теплообразование увеличивается до 250%.

У холонокровных данные, полученные и с тиреоидектомией и с тиреоидизацией, не так отчетливы. Гистологическое исследование щитовидной железы лягушки показало, что при высокой внешней температуре щитовидная железа пребывает в покое. При низкой внешней температуре она приходит в состояние секреторной активности (Allen, Vernon). Теплообразование у лягушки после тиреоидектомии понижается долгое время спустя после операции, причем у летней лягушки это понижение выражено сильнее (-40%), чем у зимней (-28%) (Gayda).

Калоригенная активность щитовидной железы и ее препаратов пропорциональна содержанию в них тироксина. Натуральная конфигурация тироксина—конфигурация левая. Искусственно полученные d-тироксин и рацемический тироксин тоже увеличивают продукцию тепла, но в меньшей степени, чем натуральный l-тироксин.

В условиях нарушения функции щитовидной железы животное плохо приспособляется к изменениям внешней температуры. Так, тиреоидектомированная кошка легче охлаждается и проявляет большую чувствительность к холоду, чем нормальная (Болдырев, Schenk, Cori, Pfeiffer). Наоборот, гипертиреоидизированные крысы особенно подвержены перегреванию при высокой температуре среды (Abderhalden, Wertheimer).

Щитовидная железа имеет определенное значение в генезе **лихорадки**. У тиреоидектомированных животных получается вялая термическая реакция или совсем не бывает термической реакции на укол в мозг (Loewi, Veselko), от заражения бактериями (Mansfeld, Ernst, Grafe, Redwitz). Интенсивная гипергормонизация, как и спонтанный гипертиреоидизм, характеризуется постоянным усилением диссимиляторных, особенно окислительных процессов и выраженной неустойчивостью вегетативной нервной системы. Поэтому гипертиреоидизированные животные и больные гипертиреоидизмом и дистиреоидизмом особенно склонны к гипертермическому состоянию. Лихорадочные приступы наблюдаются в течении базедовой болезни, независимо от инфекции,—приступы вызываемые утомлением, нервной травмой. Базедовики нередко

реагируют гипертермической температурой на ничтожные поводы, на легкие для здорового человека заражения, на вакцинацию. Фармакологические агенты, едва повышающие температуру у нормального животного, у гипертиреодизированного повышают ее значительно, как показали опыты с введением тироксинизированным кроликам кокаина и тетрагидро- β -нафтиламина (Graubach, Pick). Кокаин вызывает гипертермическую реакцию у нормальных крыс и собак, но значительно более интенсивную термическую реакцию — у крыс и собак, которым предварительно вводился тироксин. Особенно сильно повышается температура у гипертиреодизированных животных, пребывающих в жарком помещении (Hukésowa, Berábek).

Наоборот, у субъектов с недостаточностью щитовидной железы даже серьезные инфекционные заболевания часто проходят торпидно, с незначительной лихорадочной реакцией. Данные эксперимента согласны с наблюдениями клиники. Тироксин увеличивает продукцию тепла настолько, что одним введением его, без искусственного согревания можно вывести животное из зимней спячки. При этом температура тела повышается до обычного уровня бодрствования. Тироксинизация способствует восстановлению терморегуляции у животных, пойкилотермизированных высокой перерезкой спинного мозга.

Щитовидной железе с ее гормоном, способствующим диссимилации и особенно окислению, даже приписывается специальное значение в генезе лихорадки (Mansfeld, Ernst), как железе, необходимой для избыточной термопродукции. Это она, по мнению Mansfeld'a и Pop'a, определяет изменение обменных процессов при охлаждении и согревании тела. Органы, изолированные от животного, бывшего охлажденным, утилизируют в 2—3 раза больше сахара, чем те же органы, изолированные от животного контрольного. Наоборот, ткани, изолированные от животного в условии перегревания до нарушения терморегуляции, утилизируют сахар слабее, чем те же ткани, изолированные от животного контрольного. Сыворотка, взятая от животного в условии содержания его при низкой температуре, усиливает ассимиляцию сахара тканями, изолированными от животного, пребывавшего при высокой температуре. Наоборот, сыворотка животного, пребывавшего при высокой температуре среды, ограничивает утилизацию сахара тканями, изолированными от животного, содержавшегося при низкой температуре среды. Обе эти реакции, т. е. изменение способности тканей к усвоению сахара и изменение свойств сыворотки, связаны с наличием щитовидной железы. Из приведенных данных авторы этих интересных наблюдений делают вывод об образовании в щитовидной железе двух гор-

монов—теплового и холодного. Однако, вывод этот плохо обоснован. „Тепловой“ гормон, в представлении этих авторов, вероятно, соответствует хорошо известному физиологам и химикам и синтезированному искусственно тироксину—гормону, как известно, стимулирующему экзотермические процессы. Но какие основания имеются у авторов приписывать щитовидной железе выработку еще и „холодового“ гормона,—неизвестно. Гистологическое исследование показало, что щитовидная железа приходит в состояние гиперсекреции при усилении обмена под влиянием пирогенного вещества—динитрофенола. Тиреоидэктомия препятствует лихорадочной реакции на динитрофенол (Cahane). Но на охлаждение тиреоидэктомизированное животное реагирует, хотя и более вяло, но все-таки реагирует повышением обмена. Так, усиливается обмен в холодной атмосфере у тиреоидэктомизированных свинок и крыс (Collip, Billingsley) и у тиреоидэктомизированных гусей (M. Lee, R. Lee). В этом отношении изменение обмена, вызванное тиреоидэктомией, отличается от изменения обмена, вызванного гипопитуитаризмом и особенно эпинефректомией. У животных, лишенных гипофиза и особенно надпочечников, усиления обмена при охлаждении нет или почти нет (Collip, Billingsley).

Исследования газообмена дали, как и следовало ожидать, результат, аналогичный результату исследования теплового обмена: усиление газообмена в условии гипергормонизации и ослабление его в условии недостаточности. Grafe назвал тироксин „мощным мотором обмена“. У тиреоидэктомизированных животных газообмен понижается на 20—50% (Eppinger, Falta, Rudinger). По данным McClendon'a и Foster'a, тироксин, вышедший из щитовидной железы, распределяется по всем органам и по крови равномерно. Эти данные дают представление о степени снабжения органов тироксином, на основании содержания его в крови. Оказывается, что газообмен пропорционален концентрации тироксина в крови, т. е. пропорционален снабжению органов тироксином. Нормальному газообмену соответствует концентрация тироксина в крови в 5γ%. При уменьшении содержания тироксина в крови до 4γ% газообмен понижается на 10%, при уменьшении до 3γ%—на 20%, при уменьшении до 2γ%—на 30%. Наоборот, увеличение концентрации тироксина в крови сопровождается усилением газообмена. При увеличении содержания тироксина до 6γ% газообмен усиливается на 10%, при увеличении содержания до 7γ%—на 20%, при увеличении содержания до 8γ%—на 30%, при увеличении до 9γ%—на 40%, при увеличении до 10γ%—на 50% (McClendon, Foster).

У холодокровных животных влияние тироксина на газо-

обмен выражено слабо. Многие исследователи по отношению к взрослым холоднокровным животным даже отрицают это влияние. Так, у взрослой лягушки как тиреоидэктомия, так и тироксинизация не отражаются на поглощении кислорода и на выделении углекислого газа. Но у молодых животных влияние тироксина, особенно, если оно в той или иной степени связано с изменением метаморфоза, соответствует тиреоидному влиянию на млекопитающих. Например, введением тироксина аксолотлю, наряду с провокацией у него метаморфоза, можно вызвать усиление газообмена (Hausberger).

У теплокровных недостаточность щитовидной железы, зависящая от заболевания ее, как некоторые формы эндемического зоба, как микседема, кретинизм, гипотиреоидное ожирение, либо от искусственного введения некоторых веществ, как при зобе, вызванном цианидами, сульфамидами, тиосоединениями, или вызванная хирургическим удалением щитовидной железы,—сопровождается понижением дыхательного обмена, которое по степени соответствует понижению теплообмена.

Наоборот, всякая гипертиреоидизация—спонтанная, экспериментальная и терапевтическая—сопровождается усилением газообмена. После однократного подкожного введения 2 мг тироксина на килограмм кролика газообмен усиливается на 30—60%. Усиление достигает максимума за 36—49 часов и длится около 15 дней. Повторным введением меньшего количества тироксина—0,5 мг на килограмм—можно газообмен у кролика увеличить на 200% (Le Breton, Eliane, Schaffer). Так же постоянно усиление газообмена у гипертиреоидных больных. Для примера можно привести данные Anderson'a, определявшего газообмен у 230 больных с явным гипертиреоидизмом и с подозрением на гипертиреоидизм. Из 76 больных с экзофтальмией и с увеличением щитовидной железы газообмен оказался увеличенным в 71 случае. Из 31 больного с увеличением щитовидной железы, но без экзофтальмии газообмен оказался увеличенным у 30 человек. У 19 больных простым зобом, т. е. с увеличением щитовидной железы без гипергормонизации обмен оказался нормальным.

Повышение обмена у человека вызывает искусственное раздражение щитовидной железы, например, диатермией (Ptaszek, Szuparski). Повышение газообмена у животных и у человека вызывает введение активных тиреоидных препаратов—высушенной щитовидной железы, тиреоглобулина, иодотирина, экстрактов щитовидной железы, тироксина. Например, у здорового человека однократный прием 2 мг

тироксина вызывает повышение газообмена на 10—30% (Bauer). Повторным введением больших количеств тирокина можно довести повышение газообмена до 150%. Но такое повышение обычно сопровождается явлениями специфической интоксикации.

Степень реакции на тиреоидизацию варьирует в зависимости от ряда причин. Как правило, реакция бывает более выраженной на фоне недостаточности щитовидной железы. Так, у микседематика 1 мг тирокина вызывает освобождение до 1000 калорий, у нормального человека в условиях покоя и термического равновесия—меньше, у гипертиреотика еще меньше. Эта зависимость реакции от потребности данного организма в тиреоидном гормоне обуславливает различный успех попыток тирокинового лечения ожирения. Такому лечению очень хорошо поддаются случаи гипотиреоидного ожирения и гораздо труднее—случаи ожирения другого происхождения. В случаях гипотиреоидного ожирения потеря веса достигается небольшими или умеренными дозами тирокина, не вызывающими интоксикации. Но в случаях ожирения не тиреоидного малыми и умеренными дозами не удается добиться уменьшения веса. Большие дозы, наряду с окислением избытка жира, вызывают явления интоксикации, нередко настолько тягостные, что они заставляют отказаться от дальнейшего лечения. Усиление дыхательного обмена тканей при гипотиреоидном ожирении обеспечивается усиленным снабжением тканей кислородом путем ускорения кровообращения и выражается уменьшением концентрации кислорода в венозной крови, что свидетельствует об усиленном захвате кислорода тканями. Возможно, что степень спонтанной гормонизации обуславливает увеличение чувствительности к тирокину с возрастом: в молодом растущем организме с его весьма энергично функционирующей щитовидной железой реакция газообмена на введение тирокина выражена слабее, чем в пожилом возрасте; когда функциональная активность щитовидной железы как об этом свидетельствует морфологическое исследование, уменьшается. Таким образом, чувствительность к тиреоидным препаратам увеличивается с возрастом (McEachern, Bodansky, Duff, Cameron, Carmichael).

Наряду с изменением газообмена в зависимости от различных состояний щитовидной железы, меняется и регуляция газообмена. Газообмен при избыточной гормонизации становится особенно неустойчивым. Всякая мышечная работа, даже ненапряженная, незначительно усиливающая газообмен у нормального субъекта, у субъекта гипертиреоидизированного усиливает его заметно и надолго. Такая непроизводительная

и ненужная затрата энергии и замедленный возврат обмена к уровню покоя—выражение нарушения регуляции. Гипертиреоидизированное животное хуже переносит кислородное голодание (Asher). Duran считает даже степень чувствительности к кислородному голоданию показателем активности щитовидной железы. Чем выше эта активность, тем хуже животное приспособляется к низкому парциальному давлению кислорода. Поэтому тиреоидэктомированные животные гораздо легче переносят пониженное кислородное давление (Strauli). Наряду с уменьшением толерантности к низкому давлению кислорода, гипертиреоидизированное животное становится более чувствительным к циану, т. е. к яду, угнетающему клеточное дыхание (Hunt). Наоборот, тиреоидэктомированное животное к циану оказывается более резистентным, как оно оказывается более резистентным и к недостатку кислорода (Russo). Для нормальной крысы предельная концентрация кислорода в воздухе — 2—3%, для крысы гипертиреоидизированной — 6—9%. На этом свойстве тироксина основана одна из функциональных проб: кровь испытуемого субъекта, введенная крысе, изменяет толерантность крысы к недостатку кислорода в зависимости от содержания тироксина. Поэтому понятно, что сильнее всего понижает устойчивость крысы к кислородному голоданию кровь гипертиреоидных больных с ее высоким содержанием тироксина. Особенно активна в этом отношении кровь больных диффузным паренхиматозным зобом (Schechter). Наименее активна кровь гипотиреоидных кретинов (De Quervain, Hara, Brandvacky).

Данные, полученные при испытании влияния щитовидной железы на общий обмен на целом животном, согласны и однородны. А priori можно было рассчитывать, что, если общий обмен в условии тиреоидной недостаточности уменьшен, то должен быть ограничен обмен отдельных органов и тканей. И наоборот, если общий обмен в целом организме под влиянием тиреоидного гормона усилен, то, вероятно, должен быть увеличен обмен органов и тканей гипертиреоидизированного животного и обмен органов и тканей в присутствии тироксина. Однако, здесь данные оказались далеко не столь согласными. Это послужило одною из причин возникновения теории влияния щитовидной железы на общий обмен через посредство нервной системы, тем более естественной, что вообще факт влияния тиреоидного гормона на нервную систему не вызывает сомнения.

Обмен тканей, изолированных от тиреоидэктомированного животного, оказался ослабленным. Так, мышца, изолированная от тиреоидэктомированного кролика, поглощает

на 20% меньше кислорода и окисляет на 40% меньше янтарной кислоты, чем мышца, изолированная в таких же условиях от нормального кролика (Dye, Magnan). Через 5 месяцев после тиреоидэктомии крысы окислительная способность мышцы уменьшается на 33 % (Hicks). Это угнетение дыхания мышцы отстает от понижения дыхания у целого тиреоидэктомизированного животного.

Тироксинизация животного, наоборот, усиливает дыхание его тканей (Schlossmann, Robbs, Büngeler, Paal). Особенно заметно усиливается от введения животному тироксина дыхание печени, почки, кожи и легкого. Дыхание надпочечника в этих условиях усиливается незначительно. Дыхание диафрагмы не меняется. Таково же влияние стимуляции собственной щитовидной железы гипофизарным гормоном. Печень контрольной крысы за час на 1 мг сухого веса поглощает 11,6 мм³ кислорода, через 6 часов после введения тироксина—14,8 мм³, через 24 часа—19,3 мм³. Почка контрольной крысы за час на 1 мг сухого веса поглощает 20,7 мм³ кислорода, через 5 часов после введения тироксина—22,3 мм³, через 24 часа—25,7 мм³ (Drechsel). Rohler тоже видел усиление утилизации кислорода печенью и мышцей после тироксинизации мыши. После 6 месяцев введения тироксина дыхание изолированной крысиной мышцы оказывается на 20% выше, чем дыхание мышцы, изолированной от крысы контрольной (Hicks). Oberdisse наблюдал повышение дыхательной способности почки, изолированной от тироксинизированного животного. Мышца, печень и почка, изолированные от мыши, которую предварительно в течение 6—10 дней кормили высушенной щитовидной железой, помещенные в микропирометр Krogh'a, захватывают больше кислорода, чем мышца, печень и почка контрольной мыши в тех же условиях (Rohler). Через 3—5 дней тироксинизации содержание оксидазы в печени крысы увеличивается, и дыхательный обмен, исследуемый в аппарате Warburg'a, усиливается (Марков, Nicola).

Цитированные данные, особенно при сопоставлении их с данными об обмене мышцы от тиреоидэктомизированного животного, как будто убедительно свидетельствуют о стимулирующем дыхании влиянии тироксина на ткани животного. Но стимуляция дыхания в целом животном выражена сильнее, чем в органах, изолированных от такого животного. Правда, это может зависеть от неестественности и, возможно, неблагоприятности условий, в которых испытывается дыхание изолированных тканей. При испытании окислительной способности изолированных тканей по количеству поглощаемого ими кислорода в микропирометре или в манометре, при испытании окис-

лительной способности по способности обесцвечивать метиленовую синьку экспериментатор имеет дело не столько с переживающей, сколько с умирающей тканью. Поэтому понятно, что обменные реакции оказываются ослабленными, как бы затухающими.

Но имеются другие данные, заставляющие быть осторожным в решении вопроса о непосредственном влиянии тиреоидного гормона на клетку в виде стимуляции дыхания. Так, мышца, изолированная от тироксинизированного животного, слабее сбраживает сахар, особенно сахар, прибавленный к изоляционной среде, чем мышца контрольного животного (Buell, Strauss, Andrus, Grégoire). Но расщепление и окисление сахара — только два звена одного процесса. Как же может мышца усиленно окислять сахар без предварительного усиленного расщепления его, если нерасщепленная сахарная молекула недоступна окислительным ферментам мышцы, если в процессе дыхания мышца окисляется не сам сахар, но продукты расщепления его?

Во-вторых, многие исследователи при испытании влияния тироксина на дыхательный тканевой обмен получили отрицательные данные. Так, щитовидная железа не действует на дыхание птичьих эритроцитов (Ellinger). По данным Ansemino, Eichler'a, Schlossmann'a, дыхание органов тироксинизированной крысы не отличается от дыхания органов крысы нормальной. Окислительная способность печени тироксинизированной свинки не отличается от дыхания печени контрольной свинки, как показал Myhrman, пользуясь методом Thunberg'a, т. е. обесцвечиванием раствора метиленовой синьки. Тироксинизация свинки не усиливает дыхания мышцы (Ritchie). Ткани, изолированные от животного, у которого обмен тироксинизацией был усилен на 30—40%, дышат не энергичнее, чем ткани контрольного животного (Büngeler). В мозге и в селезенке тироксинизированной крысы усиления дыхания не заметно (Марков, Nicola). Таким образом, при бесспорной стимуляции дыхательного обмена в целом организме под влиянием гормона щитовидной железы усиление обмена в отдельных органах, взятых из гипертиреоидизированного организма, оказывается и слабее выраженным и менее постоянным.

Присутствие тироксина в питательной среде очень мало отражается на дыхательном обмене тканей, изолированных от нормального животного. Данных о стимуляции дыхательного обмена тироксином, прибавленным к изоляционной среде, немного. Ahlgren (1924), пользуясь методом Warburg'a, нашел ускорение обесцвечивания раствора метиленовой синьки размельченной мышцей в присутствии тироксина в концентрации

10^{-18} — 10^{-14} . Euler, также пользуясь методом Warburg'a, нашел тироксинную стимуляцию тканевого дыхания. Пределы концентрации стимуляции для тироксина— 10^{-11} — 10^{-17} . Сильнее всего выражена стимуляция при концентрации тироксина 10^{-14} — 10^{-15} . Однако, большинство исследователей при испытании тканевого дыхания в присутствии тироксина получало отрицательный результат. Так, крысиная диафрагма в присутствии тироксина поглощает столько же кислорода, сколько и без тироксина (Reinwein, Paasch). Прибавление тироксина к питающей среде не изменяет дыхания мышцы, печени и почки мыши, крысы и свинки (Büngeler). Попытка более длительного (в течение 24 часов) воздействия тироксина на печень дала также отрицательный результат: дыхание оказалось даже несколько угнетенным (Paal). Тироксин в разведении 1:75000 тормозит дыхание сперматозоидов *in vitro* (Lardy, Phillips). Дыхание лейкоцитов в присутствии тироксина не меняется (Fleischmann). Тироксин не усиливает захвата кислорода мышцей и мозгом кролика (Mansfeld). Reuter испытывал влияние тироксина на дыхание тканей при разном давлении кислорода. При низком кислородном давлении влияние тироксина невелико по сравнению с выраженным влиянием его на целое животное, особенно, если учесть возможность неспецифического влияния тироксина, как аминокислоты.

Таким образом, влияние тиреоидного гормона на общий обмен—газовый и тепловой—в целом организме совершенно очевидно. Это — усиление дыхательного обмена. Влияние же его на тканевой обмен гораздо менее определено. По отношению к отрицательным данным испытания влияния тироксина, прибавляемого к изоляционной среде или к размельченной ткани, можно допустить, что для реакции на тироксин требуется время, что реакция *in vitro* не успевает развиться за короткое время переживания и гибели изолированной ткани. Но по отношению к опытам с введением тироксина животному получается впечатление, что изоляция тканей нарушает какие-то натуральные условия, в которых *in vivo* клетка реагирует на тироксин. Конечно, не исключена возможность, что сама изоляция, само состояние „переживания“ в неестественных условиях среды и питания портят эту реакцию. Но не исключена и другая возможность—возможность значения разобщения органа с нервной системой. Несомненно значение иннервации в обмене, и несомненна высокая реактивность нервной системы к тироксину. Недаром тироксин, введенный в цистерну, оказывает особенно сильное влияние. Отсюда возникла теория о влиянии тироксина на дыхательный обмен если не через посредство, то при участии нервной системы.

Теория эта имеет своих сторонников и своих противников.

Еще в 1878 г. Pflüger показал значительное нарушение терморегуляции, иногда полную потерю способности к терморегуляции, т. е. пойкилотермизацию теплокровного животного перерезкой спинного мозга под продолговатым. Перерезка выше первого дорсального сегмента выключает и физическую и химическую терморегуляцию. Перерезка более низкая выключает только физическую регуляцию теплового обмена. Экстирпация у таких животных звездчатых узлов или перерезка обоих блуждающих нервов делает животное столь же пойкилотермным, как и перерезка шейного мозга (Freund, Schonborn, Strassmann, Grafe). По данным Попова, у собак после перерезки между пятым и шестым шейными сегментами в течение 1—2 дней терморегуляция восстанавливается настолько, что животное можно без вреда для него держать в холодном помещении. Экстирпация спинного мозга и перерезка блуждающих нервов на шее не делают собаку пойкилотермной, из чего Попов заключил, что центральная терморегуляция может быть замещена периферической. Эти данные были подтверждены Thauer'ом на свинке и на кролике. Термолабильность свинки с перерезанным шейным мозгом полностью выравнивается в течение 6—11 дней. Перерезка симпатических нервов на шее и блуждающих нервов под диафрагмой на терморегуляции не отражается. У кошки с перерезанным шейным мозгом терморегуляция восстанавливается в течение 1—2 недель (Issekutz). В 1933 г. Issekutz сообщил, что полная пойкилотермизация путем выключения терморегулирующих центров ему удалась только в трех случаях. Для полной пойкилотермизации недостаточно перерезать шейный мозг и блуждающие нервы на шее по Попову, тем более недостаточно перерезать блуждающие нервы под диафрагмой по Thauer'у. К этим перерезкам пришлось прибавить еще перерезку симпатических нервов на шее с присоединяющимися к ним ветками вертебрального нерва. После перерезки шейного мозга терморегуляция сохраняется, но в виде регуляции значительно дефектной, что особенно выражено при пребывании животного в холодном помещении. Потеря тепла не компенсируется физическими приспособлениями. Наступает охлаждение тела. Однако, со временем организм приспособляется к новым условиям. Образование тепла увеличивается на 30—50% по сравнению с первым периодом жизни после операции. Введение тироксина таким животным улучшает регуляцию теплового обмена. Тиреоидэктомия таких животных нарушает терморегуляцию настолько, что животное удается сохранить от охлаждения

только искусственным согреванием. У кошки перерезка шейного мозга значительно нарушает терморегуляцию. Введение тироксина укорачивает период реставрации терморегуляции у таких кошек (Issekutz). Из этих опытов автор их делает вывод, что щитовидной железе принадлежит существенная, но не исключительная роль в регуляции теплового, т. е. общего обмена. Впрочем, исключительной роли в регуляции обмена щитовидной железе, кажется, никто не приписывает, памятуя о других более или менее сильных факторах обмена.

Перерезка спинного мозга у кошки на уровне первого и второго дорсальных сегментов не препятствует реакции со стороны общего обмена на тироксин. Но более высокая перерезка—на уровне третьего—пятого шейных сегментов—выключает реакцию на тироксинизацию, хотя и не постоянно. Это непостоянство отрицательной реакции или возможность сохранения реактивности к тироксину, несмотря на отделение нервных центров от периферии, в которой происходят экзотермические процессы, вызывает сомнение: не играет ли в этой ареактивности главной роли не разобщение с центрами, но общее тяжелое состояние животного, делающее затруднительным термический ответ не только на тироксин, но и на всякое раздражение, вызывающее усиление обмена у нормального животного? Также отсутствует обменная реакция на тироксин у животного наркотизированного и декапитированного.

Дыхательный обмен почки, изолированной от тироксинизированного животного, выше обмена почки контрольного животного. Но если до тироксинизации почку подвергнуть денервации, реакция на тироксин оказывается та же, что и у нормально иннервированной почки (Oberdisse). Blim, Graz и Wolff, настаивая на непосредственном влиянии щитовидной железы на клеточный обмен и на независимости этого влияния от вегетативной нервной системы, приводят такие аргументы: усиление газообмена и теплообмена в ответ на введение тироксина у кролика сохраняется 1) после перерезки обоих чревных нервов, 2) после перерезки обоих чревных и блуждающих нервов, 3) после двусторонней экстирпации звездчатого узла и 4) после двусторонней перерезки плечевого, седалищного и бедренного нервов.

Сопоставление приведенных данных позволяет влияние щитовидной железы на обмен признать скорее периферическим, непосредственным влиянием на клетку. Вероятно, на стимулирующее влияние тироксина реагируют все клетки организма, в том числе и клетки нервной системы центральной и периферической, анимальной и вегетативной. Тепловой и газовый обмен является суммарным обменом всех звеньев.

обмена веществ—сахарного, жирового и белкового,—протекающего во всех тканях организма.

Сахарный обмен

Значение щитовидной железы для сахарного обмена аналогично значению ее для общего обмена. Оно заключается в стимуляции диссимиляторного обмена в его расщепительной и окислительной фазах. Ассимиляторная фаза, фаза накопления получает преобладание при тиреоидной недостаточности, т. е. при торможении диссимиляторной фазы, уравновешивается диссимиляторной фазой в условии нормальной гормонизации, отстает количественно в условии избыточной гормонизации и нарушается качественно в условии чрезмерной гипергормонизации, особенно в условии извращенной гормонизации, т. е. в условии тиреоидной интоксикации.

Всасывание сахара из кишок замедлено при тиреоидной недостаточности. Эта медленность всасывания была причиной ошибочного утверждения о высокой толерантности гипотиреоидного организма к сахару. Действительно, тиреоидэктомированные животные и гипотиреоидные больные, особенно микседематики могут съесть много сахара без гликозурии и без высокой алиментарной гипергликемии. Однако, причина этого не в высокой толерантности к сахару, но в медленном всасывании сахара кишечником (Богомолец). Если гипотиреоидному больному или тиреоидэктомированному животному сахар вводить парентерально—в вену или под кожу,—гликозурия у них наступает, как у здорового. Но для гипертиреозидизма экспериментального и клинического характерно понижение толерантности к сахару. Несмотря на быстрое и энергичное окисление и расщепление сахара тканями гипертиреозидного организма, гликозурия после сахарной нагрузки наступает значительно легче, чем в здоровом организме. Почечный порог выделения сахара, соответствующий в норме $300 \text{ мг}\%$, при гипертиреозидизме понижается до $120 \text{ мг}\%$. Таким образом, при гликемии выше $150 \text{ мг}\%$, когда в норме почка не пропускает сахара, при гипертиреозидизме уже наступает гликозурия. Roper и Hirschhorn наклонность гипертиреозидизированного организма—человека при лечении тиреоидными препаратами и больного гипертиреозидизмом—к гликозурии приводят, как аргумент антагонизма щитовидной и поджелудочной желез. Однако, наклонность к гликозурии, действительно существующая, объясняется скорее раздражением вегетативной нервной системы, несовершенством функции печени и понижением почечного порога выделения сахара, чем антагонизмом между щитовидной и поджелудочной железами.

Гликемия. Сахар, всосавшийся из кишок, некоторое время циркулирует в крови и дальше или откладывается в тканях в виде гликогенного резерва, или подвергается расщеплению и окислению. Благодаря медленности всасывания, алиментарная гипергликемия у гипотиреоидных субъектов не поднимается высоко. Наоборот, у гипертиреозированного животного алиментарная нагрузка вызывает более высокую, чем в норме, гипергликемию (Marks, Cramer). Тироксин и сам по себе вызывает гипергликемию у животного (Bodansky, Sakurai, Zunz, La Barre) и у человека (Labbé, Renault) и усиливает гипергликемическую реакцию на многие гипергликемизирующие воздействия, особенно на адреналин. Так, у базедовиков гипергликемическая реакция на адреналин выражена сильнее, чем у здорового человека.

Осторожная гипертиреозидизация, не вызывающая отравления, способствует усвоению галактозы. Вообще галактоза фиксируется и усваивается тканями значительно хуже глюкозы. Это легко продемонстрировать опытами с промыванием галактозным и глюкозным растворами изолированной конечности (Fiessinger, Bernard, Merklen) и с алиментарной нагрузкой. У собаки малые дозы тироксина (0,04 — 0,06 мг на 1 кг) уменьшают алиментарную галактоземию. У человека осторожная тироксинизация тоже улучшает ассимиляцию галактозы. Но при тиреозидизации большими дозами или в течение долгого срока легко наступает тиреозидная интоксикация с ухудшением ассимиляции галактозы (Fiessinger, Naville).

Гликолиз. Сахар, фиксированный тканями из крови, частично подвергается расщеплению. Гликолиз усиливается под влиянием тироксина. Интересно, что влияние тироксина на гликолиз не ограничивается высшими животными. В 1925 г. Розенов описал ускорение дрожжевого обмена в присутствии препаратов щитовидной железы. Прибавление водного экстракта щитовидной железы к дрожжам усилило сбраживание сахара на 200%, причем осаждение белка из экстракта и ультрафильтрация его не мешали его активности (Meyer). Чистый тироксин тоже усиливает дрожжевое брожение (Tomita).

У животных выражением усиленного гликолиза под влиянием тироксина является увеличение содержания молочной кислоты в крови. Так, Такака наблюдал гиперлактацемию у гипертиреозированных собак и кроликов. На основании опытов с гипертиреозидизацией ангиостомированных животных, Ривош написал: „После кормления тиреокином наблюдается нарастание молочной кислоты в артериальной крови, повидному, за счет увеличенной продукции кишечником и мышцами. Изменения отдачи и задержки исследованными нами органами молочной кислоты находятся в зависимости от вво-

димой дозы тироксина, но не от длительности кормления этим препаратом. Кишечник и мышцы при любых дозах отдают молочную кислоту в кровь. Печень при больших дозах, вместо задержки, отдает молочную кислоту в кровь; почки, наоборот, задерживают молочную кислоту. Допускается возможность потери печенью способности под влиянием больших доз тиреоидина ресинтезировать гликоген за счет молочной кислоты".

Одним из продуктов расщепления сахара является ацетальдегид. Simon исследовал влияние тироксина на продукцию ацетальдегида размельченной печенью и получал в большинстве случаев усиление образования его. По сравнению с печенью контрольного кролика, в печени подопытного кролика содержание ацетальдегида было на 11—247% больше.

Окисление. Продукты расщепления сахара—нормальные и недоокисленные—содержат углерод. Поэтому содержание углерода в крови до известной степени дает указание на количество продуктов сахарного распада. Содержание углерода в крови выражается условно резидуальным хромовым индексом, т. е. числом, указывающим, какое количество хромовой кислоты нужно для окисления углеродных соединений крови за исключением углерода белка и сахара. (Подробности о хромовом индексе см. в главе об углеводном обмене). Резидуальный хромовый индекс, как правило, увеличивается при всех состояниях, связанных с усиленным расщеплением сахара и с неполным или запоздалым окислением продуктов распада. Так, хромовый индекс обычно увеличивается при таких типичных дизоксидативных состояниях, как панкреатический диабет, злокачественное новообразование. Тироксин, не влияя на нормальный хромовый индекс, понижает его в случаях высокого хромового индекса. Иногда это понижение переходит средний уровень нормы (Waremburg, Laine, Bizard, Driessens).

Судя по газообмену и газовому коэффициенту, гипертиреозидизированный организм быстрее и в большем количестве окисляет экзогенный сахар. Например, по данным Sanger'a и Hun'a, здоровые люди после энтерального введения 1,75 г глюкозы на 1 кг веса тела в течение 25 часов окисляют 16% введенного сахара, больные гипертиреозидизмом—30%. По данным Gotta и Jirard'a, больные базедовой болезнью за сутки после сахарной нагрузки подвергают окислению 38% введенного сахара. После операции парциальной тиреоидэктомии из энтерально введенного сахара в течение суток подвергаются окислению 19,4%. Повышение респираторного коэффициента у больных совершается быстрее, чем у здоровых.

Усиление расщепления и окисления сахара, неустойчивость тонуса симпатической нервной системы в большинстве случаев с повышением ее тонуса и активности, особенная чувствительность к адреналину—такие предпосылки объясняют, почему всегда в условиях гипертиреозидизации, даже деликатной, печень теряет гликогенный запас. Чем больше вводится гормона и чем дольше длится его влияние, тем более выражена потеря гликогена. Повторным введением тироксина, особенно без дополнительного снабжения сахаром, можно совсем лишить печень гликогенного запаса. В условиях умеренной гипертиреозидизации уменьшение содержания гликогена в печени и исчезновение его из печени—результат усиленного расщепления его. Если подопытному животному вводить достаточное количество сахара, особенно если снабжение сахара комбинировать с инсулинизацией, запас гликогена в печени восстанавливается. Он восстанавливается и после прекращения гипертиреозидизации. Так же благоприятно влияет на печень гипертиреозидизированного животного большое количество сахара с витамином В, способствующим усвоению сахара (Drill, Obermann, Schaffer). Но если гормон вводится в большом избытке или в течение долгого времени, исчезновение гликогена из печени оказывается результатом не только усиленного расщепления его, но и нарушения синтетической способности печени. На высоте тиреоидной интоксикации печень приходит в состояние функциональной недостаточности, что связано, помимо нарушения синтеза гликогена, с нарушением ряда других функций, например, — образования витамина А из его провитамина. На основании высокой чувствительности печеночного гликогена к тироксину была даже предложена функциональная проба для испытания степени тиреоидной гиперфункции. Проба эта заключается в исчезновении гликогена из печени мыши после введения ей сыворотки гипертиреозидного больного. Чем тяжелее гипертиреозидизм, чем выше основной обмен у гипертиреотика, т. е. чем больше гормона в его крови, тем сильнее уменьшается содержание гликогена в печени мыши после введения ей крови больного. Кровь здорового человека не вызывает потери печеночного гликогена. Если собаке ввести тироксин, кровь ее приобретает способность стимулировать распад гликогена в печени мыши. Опыты с ангиостомированными животными показали, что при тиреоидизации сахар в увеличенном количестве выходит из печени и захватывается мышцами, кишками и почками. Даже при длительной тиреоидизации кровь печеночных вен содержит больше сахара, чем кровь воротной вены, т. е. печень продолжает отдавать избыток сахара в кровь (Кочнева, 57—5).

Шлепакова). Таким образом, гликогенообразовательная функция печени сохраняется долгое время. Вероятно, тиреоидная интоксикация должна быть особенно длительной и интенсивной, чтобы печень потеряла способность к образованию гликогена и к образованию сахара из гликогена. Schumpf, на основании испытания с галактозной нагрузкой больных, считает нарушение ассимиляторной функции печени довольно поздним спутником тиреотоксикоза. Подобно тироксину влияет на содержание гликогена в печени перфузат щитовидной железы, очевидно, содержащий тиреоидный гормон (Hukes).

Щитовидная железа стимулирует распад гликогена в сердце. При смертельной интоксикации кролика тироксином гликогена в сердце может совсем не остаться (Hoet, Burn). В сердце нормального кролика содержатся 316—568 мг 0,0 гликогена. При гипертиреозидизации содержание гликогена в сердце уменьшается до 70 мг 0,0 (Defauw).

Тироксинизация уменьшает количество гликогена в скелетных мышцах.

Жировой и липидный обмен

Влияние щитовидной железы на обмен нейтрального жира по типу соответствует влиянию ее на обмен сахара. Оно заключается в стимуляции диссимиляторной фазы с увеличением расщепления жира и соответственным усилением окисления продуктов расщепления. **Всасывание жира** под влиянием тиреоидного гормона ускоряется. Однако, в условии чрезмерной гормонизации, при тиреоидном отравлении или на границе тиреоидного отравления, хотя способность к всасыванию жира и, может быть, к фосфорированию нейтрального жира в эпителии кишечника и не страдает, но ускорение перистальтики кишок, чересчур быстрый пассаж жира по кишкам как бы не дает времени жиру всосаться. Такое нарушение всасывания очень часто сопровождается гипертиреозидизмом, тиреотоксикозом и дистиреозом в клинике.

Всосавшийся жир быстро фиксируется тканями. Поэтому **липемия** под влиянием нетоксических количеств тироксина уменьшается. Так, Nicholls и Perlzweig при гипертиреозидизме находили в плазме 123—307 мг 0,0 нейтрального жира и жирных кислот. При этом среди жирных кислот преобладают, по сравнению с нормальным составом плазматического жира, ненасыщенные жирные кислоты. Наоборот, после тиреоидэктомии у кролика содержание нейтрального жира и жирных кислот в крови увеличивается (Parhon, Ornstein). Entenman, Chaikoff и Reichert наблюдали изменения жирового состава

крови у собак в течение больше 200 дней после тиреоидектомии. Концентрация жирных кислот начинает повышаться через месяц после операции. Повидимому, эта гиперлипемия имеет алиментарное происхождение. Она связана с медленным усвоением жира тканями при тиреоидной недостаточности. Ограничением жирной пищи и ограничением общего калоража пищи можно предупредить повышение липемии. При голодании повышения липемии нет. Когда после периода голодания животное начинает есть, липемия повышается до уровня, свойственного тиреоидектомированному животному без голодания. Колебания гиперлипемии повторяют колебания калоража пищи. У нормального животного зависимость липемии от питания выражена значительно меньше, чем у животного с тиреоидной недостаточностью. Голодание у нормальной собаки сопровождается незначительной потерей кровяного жира. Перекармливание собаки до увеличения веса на 80%, сопровождается незначительным повышением липемии. Часто такого повышения не бывает совсем. У тиреоидектомированной собаки при голодании кровь теряет треть жирных кислот и половину жирных кислот, этерированных холестерином. При откармливании тиреоидектомированной собаки содержание свободных жирных кислот быстро увеличивается до 300 мг%, содержание жирных кислот, этерированных холестерином, — до 150 мг%.

Как было написано раньше, характерное влияние щитовидной железы на печень заключается в стимуляции расщепления печеночного гликогена. Обычно потеря гликогена печенью, особенно более или менее длительная, сопровождается ожирением печени. Таково влияние лихорадки, голодания, диабета, туберкулеза. Но гипертиреоидная потеря гликогена представляет в этом отношении исключение. Она не сопровождается ожирением, т.е. в печени гипертиреоидизированного животного и гипертиреоидного больного мало и гликогена и жира.

Усиленное окисление жира — причина повышения газообмена и теплообмена в гипертиреоидизированном организме. Углеводные резервы в животном организме невелики. Если они не пополняются постоянно углеводами пищи, то запас углеводов быстро истощается. При спокойном, уравновешенном обмене в случае недостатка алиментарного сахара сахар образуется из белка и, главным образом, из жира. Этот процесс улавливается по образованию кетоновых тел и по характеру изменения респираторного коэффициента. Для того, чтобы из молекулы жирной кислоты, весьма бедной кислородом, получить молекулу сахара, значительно более богатую кислородом, необходимо CH_2 -звенья жирной кислоты окислить в CHOH -звенья сахарной молекулы. Таким образом,

кислород, забираемый из воздуха, связывается без образования углекислого газа, и газовый коэффициент понижается. Всякое понижение газового коэффициента ниже коэффициента сгорания жира, т. е. ниже 0,7, является показателем образования сахара за счет нейтрального жира, если, конечно, это понижение не есть артефакт,—следствие, например, задержки углекислого газа в организме. При усиленном обмене—при напряженной мышечной работе, при лихорадке, при гипертиреозидизме—сахарного резерва часто бывает недостаточно. Тогда, наряду с образованием сахара из жира, организм подвергает окислению в избыточном масштабе непосредственно саму молекулу жирной кислоты. Способствуя переходу жира в сахар, тироксин, повидимому, препятствует переходу сахара в жир. Этим объясняется трудность углеводного откармливания гипертиреозидных больных и гипертиреозидизированных животных. У нормального животного от кормления левулезой дыхательный коэффициент повышается нередко выше единицы, т. е. часть съеденной левулезы не окисляется до углекислого газа и не тратится на синтез гликогена, но переходит в жир. Переход сахарной молекулы, богатой кислородом, в молекулу жирной кислоты, содержащую мало кислорода, связан с освобождением кислорода. Этот избыток кислорода тратится на окисление разных углеродных соединений, в результате чего часть углекислого газа образуется без поглощения кислорода. Отсюда вытекает увеличение числителя дроби $\text{CO}_2:\text{O}_2$ без увеличения знаменателя, т. е. увеличение респираторного коэффициента выше единицы. У гипертиреозидизированного животного съеденная левулеза сгорает в избытке и целиком, без перехода в жир. Поэтому дыхательный коэффициент соответствует истинному дыхательному коэффициенту окисления и не превышает единицу (Coelho).

Потеря жирового резерва—постоянный спутник экспериментального и спонтанного гипертиреозидизма. Abelin делает интересное замечание: потеря жира кожей приводит к большей ее теплопроводности. Нет ли в этом обезжиривании кожи элемента компенсации, попытки организма избавиться от избытка освобождающегося в нем тепла, как он стремится вывести избыток тепла через расширенные кожные сосуды и через потовые железы?

Нормальная сыворотка человека содержит 100—300 мг% холестерина. Для клинической тиреозидной недостаточности характерно повышение содержания холестерина в крови. У тиреозидэктомированного животного тоже наблюдается гиперхолестеринемия. Специфическое лечение микседематиков и введение тироксина тиреозидэктомированному животному понижают концентрацию холестерина в крови. У здорового

животного от введения тироксина содержание холестерина тоже уменьшается. Влияние тиреоидных препаратов на холестеринемию настолько постоянно, что некоторые эндокринологи рекомендуют даже тиреоидизацию больных с высокой холестеринемией, например, в случаях старческой гиперхолестеринемии. Это влияние тироксина объясняет гипохолестеринемию гипертиреоидных больных и гипертиреоидизированных животных.

Parhorn и Cahane считают, что тироксин вызывает уменьшение содержания холестерина в сердечной мышце. Однако, этот вывод сделан на таком небольшом материале и при столь незначительной разнице количества холестерина в сердце тиреоидизированного и нормального животного, что данные этих авторов не мешало бы проверить, прежде чем признать действительным это уменьшение. Так по их данным, гипертиреоидизация уменьшает содержание холестерина в сердце свинки с 1,86% (три свинки) до 1,64%. У одного тиреоидизированного кролика в сердце было определено 1,46% холестерина и у одного контрольного — 1,46%. У трех гипертиреоидизированных крыс в сердце было найдено 1,47% холестерина, у двух контрольных — 1,73% (Parhorn, Cahane).

Белковый обмен

По отношению к белковому обмену, как и по отношению к обмену сахарному и жировому, щитовидная железа играет ту же роль агента, стимулирующего диссимиляторные процессы. Однако, по отношению к белковому обмену влияние оказывается более сложным, так как в отношении белкового обмена комбинируются два влияния щитовидной железы: с одной стороны, влияние, стимулирующее расщепление и окисление, с другой стороны — влияние ростовое, морфогенетическое. Это комбинированное влияние объясняет разницу реакции на тиреоидизацию животного взрослого, у которого ростовое влияние отступает на задний план, по сравнению со стимуляцией диссимиляции, и у животного молодого, растущего. У взрослого животного тироксин проявляет тенденцию к переводу азотного баланса в отрицательный. У голодающих крыс и свиней в период минимальной потери азота тироксин усиливает расщепление белка с усилением потери азота на 30% (Deuel, Sandiford, Boothby, Terroine, Bonnet). Однако, у животного растущего тироксин способствует ретенции азота, т. е. делает азотный баланс более положительным (Hewitt, Terroine, Babad). Растущие крысы в условиях введения тироксина проявляют особенную жадность к белковой пище. Но и в этих условиях влияние

тироксина, как гормона, способствующего диссимиляции, проявляется тем, что, несмотря на увеличенную ретенцию азота, прирост веса тироксинизированных крысеньшей отстает от прироста веса контрольных крысеньшей того же возраста (Terroine, Babad). Во взрослом организме избыток тиреоидного гормона, вырабатываемый собственной щитовидной железой и введенный извне, вызывает усиленный распад белка и вследствие этого усиленное выделение азотных соединений. Возможно, что, помимо непосредственной стимуляции белкового обмена, усиленный распад обуславливается увеличенной потребностью гипертиреоидизированного организма в сахаре. Однако, образование сахара из белка нельзя считать единственной причиной усиленного белкового распада, потому что снабжение сахаром, хотя иногда и ограничивает распад белка, но не приводит его к нормальному уровню. В печени существует некоторое депо белка. При кормлении казеином в печени крысы накапливаются белковые зерна и глыбки, окрашивающиеся пиронин-метиленовой синькой (Stübel, Wegelein, Löffler, Nordmann). Без специального белкового кормления такие зерна и глыбки в печени тоже обнаруживаются, но в меньшем количестве. Это — резервный белок, тратящийся при белковом голодании. Резерв тратится под влиянием тироксина. После введения тиреоидных препаратов или при стимуляции собственной щитовидной железы гипофизарным тиреотропным гормоном резервный белок из печени исчезает. Вероятно, что при гипертиреоидизации избыточная трата белка начинается с распада именно этого резервного белка (Schönholzen). Если гипертиреоидизация доходит до степени интоксикации, печень теряет не только резервный белок, но и способность к резервации белка, подобно тому, как при тиреоидной интоксикации печень теряет не только гликогенный запас, но и способность к депонированию гликогена. Печень гипертиреоидизированного животного теряет гликоген, жир, вероятно, воду. Поэтому, несмотря на потерю резервного белка, относительное содержание белка в печени оказывается увеличенным. Также увеличивается относительное содержание белка в почке и в сердце. Наоборот, после тиреоидэктомии, благодаря накоплению гликогена и жира, благодаря ретенции воды, концентрация белка в печени уменьшается (Addis, Krankofsky). Не обладая протеолитическим свойством, тироксин повышает протеолитическую активность печеночных клеток. Такая активация объясняет ускорение на 50% аутолиза печени свинки в присутствии тироксина, разведенного 1:400000 (Weil).

Нарушение белкового обмена и белкового состава органов,

особенно печени, отражается на белковом составе и на свойстве белков крови. Эти изменения, в свою очередь, отражаются на реакции оседания эритроцитов. Изменение оседаемости эритроцитов в зависимости от функционального состояния щитовидной железы настолько постоянно, что им даже пользуются, как диагностическим методом (Чернозатонская, Wasaturo, Ugeno). По мере улучшения клинического состояния гипертиреоидного больного оседание эритроцитов, бывшее ускоренным, замедляется. Гипотиреозидизм, наоборот, сопровождается медленным оседанием эритроцитов, ускоряющимся при успешном специфичном лечении. При микседематозной и ожирелой форме гипотиреозидизма изменения оседаемости эритроцитов одинаковы (Goldman, Teterka). Белковый состав плазмы крови при изменении функционального состояния щитовидной железы меняется нерегулярно и нехарактерно.

Тироксин вызывает частичную потерю мышцами креатина. Так, по данным Abelin'a и Spichtlin'a, мышцы кролика при гипертиреозидизации теряют до 60% креатина. По данным Bodansk'ого, в скелетной мышце при кратковременной гипертиреозидизации содержание креатина не меняется, но при более длительной — уменьшается на 30%. Тироксин вызывает уменьшение количества креатина и в сердечной мышце. Но, в виду того, что желудочки сердца под действием тироксина гипертрофируются, абсолютное уменьшение содержания креатина не так велико, как относительное. Cowan видел уменьшение содержания креатина в сердце крысы после повторного введения тироксина.

Витаминный обмен

Витамин А — животный продукт. В растениях его нет, но есть его аналог — каротен, из которого в животном организме образуется витамин А. Каротен или каротены, как соединения с несколькими ненасыщенными связями легко вступают в реакции *in vitro* и *in vivo*. Они легко подвергаются окислению. Каротен *in vitro* как-то реагирует с тироксином. Механизм этой реакции не выяснен. Но в результате ее каротен теряет свое витаминное, тироксин — свое гормональное свойство (Euler, Abelin). В результате исследования взаимодействия каротена и препаратов щитовидной железы Балаба написал: „тиреоглобулин в небольших концентрациях вызывает *in vitro* переход каротена в витамин А; другие глобулины (сывороточный глобулин, миоген мышц) этим действием не обладают. При кипячении растворов, содержащих тиреоглобулин, способность его превращать каротен в витамин А исчезает. Оптимум действия тиреоглобулина лежит при

pH 7,3. В кашице щитовидной железы, а также в экстрактах из щитовидной железы можно также констатировать переход каротена в витамин А, однако в кашице и в экстрактах процесс идет медленнее, чем в присутствии выделенного тиреоглобулина. Торможение превращения каротена в витамин А в кашице щитовидной железы и в экстрактах из нее частично зависит от наличия в кашице и в экстракте тироксина, который уже в небольших количествах тормозит образование витамина А из каротена в присутствии тиреоглобулина. Влияние тиреоглобулина на процесс превращения каротена в витамин А очень сходно с влиянием каротиназы, выделенной Olcott и Cann, и дает основание считать, что тиреоглобулин обладает каротиназным свойством". По отношению к торможению превращения каротена в витамин А тот же автор написал: „наши опыты показали, что не один тироксин имеет значение, так как мы наблюдали уменьшение количества витамина А в присутствии тироксина только на 35%; в опытах же со щитовидной железой уменьшение его было на 50%. Здесь, безусловно, играют роль и другие вещества, которые могут влиять или тормозящим образом на образование витамина А или разрушающим на уже образовавшийся из каротена витамин А".

Витамин А попадает в животный организм отчасти в виде готового витамина с животными продуктами, отчасти в виде предшественника, провитамина А каротена—с растительными продуктами. Сам каротен не имеет витаминного свойства. Но в печени он превращается в витамин. Гипертиреоидизация нарушает эту витаминообразовательную функцию печени. В начале гипертиреоидизации печень неплохо фиксирует всасывающийся из кишечника каротен. Но довольно скоро после начала гипергормонизации способность печени к превращению каротена в витамин А нарушается. По мере нарастания гипергормонизации, по мере развития тиреотоксического состояния утрачивается способность к фиксации каротена. Поэтому сначала в печени накапливается каротен, который не успевает превратиться в витамин. Но в дальнейшем уменьшается содержание и каротена и витамина. С другой стороны, снабжение витамином смягчает, иногда даже полностью устраняет некоторые явления тиреотоксической интоксикации. На основании этого, в 1932 г. Euler и Klusmann объявили антагонистическое взаимоотношение между витамином А и тироксином. Введением большого количества витамина А можно подавить тироксинную стимуляцию обмена у животного (Chevallier, Beart, Combe, Cornil). Витамин А препятствует потере гликогена мышцами и печенью в условиях тиреотоксической стимуляции обмена (Abelin, Knuchel, Spechter). Витамин А ограничивает гипертиреоидную

креатинурию (Fischer, Oehme). Витамин А ограничивает влияние тироксина на метаморфоз личинок жабы (Eufinger) и саламандры (Fleischmann, Kann). При хорошем снабжении витамином А гипертиреозидизированное животное не так сильно теряет запас витамина С (Mosonyi). Клиника тоже отмечает улучшение состояния гипертиреозидных больных от введения большого количества витамина А или каротена. При недостатке витамина А тиреозидизация ускоряет развитие гиповитаминозной офтальмии (Sure, Buchanan), вагинальных гиповитаминозных изменений (Graves, Schmidt), нарушений адаптации глаз к разным условиям освещения.

Эти данные, наряду с данными о повышенной потребности гипертиреозидизированного организма в витамине А, звучали бы убедительно, если бы они подтвердились дальнейшими исследованиями. Однако, наряду с рядом сообщений о благоприятном влиянии витамина А на явления тиреозидной интоксикации, имеется и ряд отрицательных данных. Так, Steffan и Zois не видели защитного влияния витамина А против потери мышечного и печеночного гликогена при тиреозидной интоксикации. По их данным, ни каротен, ни витамин А не останавливают креатинурии от тироксина и от тиреотропного гипофизарного гормона. Fasold и Peters не видели сохранения печеночного гликогена у гипертиреозидизированного животного от введения большого количества витамина А. Гликоген печени тиреозидектомированной свинки быстро расходуется от введения тироксина, несмотря на введение больших количеств витамина А (Schneider, Widmann). Таким образом, вряд ли целесообразно признавать витамин А и тироксин антагонистическими соединениями. Но гипертиреозидизированный организм, как организм с особенно живым обменом, нуждается в большем количестве витамина А, чем организм со спокойным обменом. Кроме того, витамин А подвержен общей судьбе всех энергетических и динамогенных соединений в гипертиреозидизированном организме—т. е. ускоренным расщеплению и окислению. Если при этом принять во внимание нередко слабеющую способность печени к фиксации каротена и к образованию из него витамина А, то станет понятным, что тиреозидный гормон увеличивает потребность в витамине А и что гипергормонизированный организм особенно подвержен гиповитаминозу А. Впрочем, в этом нет ничего специфического именно для витамина А. Повышенная потребность распространяется и на витамины В и С, и гиповитаминозы В и С в гипертиреозидизированном организме развиваются легче, чем в организме с нормально функционирующей щитовидной железой.

В клинической картине тиреотоксикоза и В-гиповитаминоза существуют некоторые общие черты — тахикардия, диаррея, увеличение размеров сердца, одышка, невритические боли, нарушения углеводного обмена. Нарушение усвоения пировиноградной кислоты, этот постоянный спутник В-гиповитаминоза, часто наблюдается при тиреоидной интоксикации (Williams). Весьма возможно, что это сходство симптомов определяется до некоторой степени действительным В-гиповитаминозом, существующим при тиреоидной интоксикации. Механизм этого гиповитаминоза может быть двояким. Во-первых, усиление обмена под влиянием тиреоидного гормона распространяется и на витаминный обмен, т. е. в условиях гипертиреозидизации наступает настоящая В-витаминная недостаточность. Во-вторых, как и по отношению к витамину А, по отношению к витамину В увеличивается потребность, т. е. наступает относительная недостаточность.

Под влиянием тироксина содержание В₁-витамина в тканях крысы уменьшается (Drill, Schaffer). Кормление щитовидною железой уменьшает также содержание кокарбоксилазы, т. е. фосфорированного тиамин в печени (Peters, Rossiter).

Данные о влиянии витамина В на щитовидную железу и на реакции на тиреоидный гормон путаны и разноречивы. Одни данные говорят об угнетающем влиянии В-витамина на щитовидную железу. Но Giedosz, наоборот, наблюдал от повторного введения витамина В₁ морфологические изменения в щитовидной железе, свидетельствующие об усилении секреторной активности. Иногда признаки усиленной секреции в щитовидной железе появляются и от введения другого компонента В-витаминного комплекса — лактофлавина. Гиперсекреторная реакция на гипофизарный гормон, констатируемая морфологически, от введения В₂-витамина не меняется (Elmer, Scheps, Giedosz).

Mayer считает, что недостаток В₁-витамина сопровождается гиперфункцией щитовидной железы. Наоборот, Kuher при В-витаминном голодании наблюдал уменьшение размера щитовидной железы с зарастанием везикул, с фибризацией, с гипосекрецией, с дегенерацией, иногда даже с омертвением эпителия. По данным Schneider'a, щитовидная железа крысы при В-витаминном голодании имеет вид железы в покое, как у гипофизэктомированного животного, тогда как щитовидная железа нормальной крысы обыкновенно похожа на щитовидную железу человека при базедовой болезни.

Так же разноречивы данные о влиянии В-витамина на реакции, вызываемые тиреоидным гормоном. Судя по одним данным, витамин В ограничивает реакции на тиреоидный гормон и смягчает явления тиреоидной интоксикации. Так,

по утверждению Sure'a и Buchanan'a, тиамин предупреждает потерю печеночного гликогена, вызываемую тироксином. Такое же предупреждение Abelin наблюдал с дрожжами, Dull и Hays—с синтетичным тиамином. Витамин В задерживает нарушение функции печени и сердечные расстройства, сопровождающие тиреотоксикоз. Витамин В₂ сам по себе по отношению к газообмену почти индифферентен. Но при введении его вместе с гипофизарным тиреотропным гормоном обменная реакция оказывается более сильной. Так, у свинки от введения тиреотропного гормона газообмен увеличивается на 33,4%, от введения его вместе с флавином—на 55,4%. Странным образом потеря веса в обоих случаях оказывается одинаковой, как одинаковыми оказываются и морфологические изменения щитовидной железы (Wahl). Согласно с этими данными, Arvey наблюдал уменьшение реактивности организма к влиянию щитовидной железы при В-витаминном голодании.

Взаимоотношения между щитовидной железой и аскорбиновой кислотой, или С-витамином представляют интерес потому, что витамин С является участником окислительных и восстановительных процессов. Потребность в С-витаминах в условиях усиленной функции щитовидной железы увеличивается, так как тиреоидный гормон с его общей стимуляцией всего обмена ускоряет и обмен витамина С. В этом отношении значение гормона для С-витаминного обмена подобно значению его для витаминного обмена вообще. Тироксин способствует более быстрому расходованию аскорбиновой кислоты. Содержание витамина С в печени и в надпочечниках от введения тироксина и от стимуляции щитовидной железы гипофизарным тиреотропным гормоном уменьшается. Если тиреоидизированное животное хорошо снабжать витамином С, то меньшая, чем у контрольного животного, часть остается в резерве, и большая часть расходуется. У человека при гипертиреозидизме ограничивается выделение аскорбиновой кислоты почками, т. е. усиливается окисление ее в организме. Поэтому после пробной нагрузки больного аскорбиновой кислотой, после которой у человека с нормальным уравновешенным обменом некоторое количество витамина С определяется в моче, у гипертиреоидного больного усиленного выделения витамина С или совсем нет, или оно выражено очень слабо. Гипертиреоидизированный организм легче приходит в состояние С-гиповитаминоза, чем нормальный организм, даже в условиях удовлетворительного снабжения витамином.

Наоборот, гипотиреозидизм спонтанный и экспериментальный ограничивает и потребность в С-витаминах и интенсивность его обмена. После введения витамина С тиреоидекто-

мированному животному меньшая часть введённой аскорбиновой кислоты задерживается в организме (Nespor). Содержание аскорбиновой кислоты в тканях тиреоидэктомированного животного при удовлетворительном снабжении витамином С увеличивается (Thaddeä, Kunne). Ткани микседематика, повидимому, в большей мере, чем в норме, насыщены аскорбиновой кислотой. Поэтому после введённого введения витамина С микседематика большая часть аскорбиновой кислоты выделяется почками.

Если гипертиреозидизированный организм находится в состоянии относительного гиповитаминоза, то снабжение витамином, выравнивающее это нарушение обмена, должно оказывать благоприятное влияние. Действительно, многие исследователи наблюдали улучшение явлений тиреотоксикоза от введения больших количеств аскорбиновой кислоты (Kreitmaier, Löhr, Oehmé). Большие количества витамина С ограничивают тиреогенную потерю мышцами гликогена и фосфагена. В этом отношении витамин С действует одинаково при гипертиреозидизации, вызванной введением тиреоидного гормона, и при гипертиреозидизации, вызванной стимуляцией щитовидной железы гипофизарным тиреотропным гормоном (Steffen). Аскорбиновая кислота ограничивает гипертиреозидную гипериндерию. Непосредственно на щитовидную железу витамина С не действует и не препятствует ее реакции на гипофизарный гормон, как показало морфологическое исследование щитовидной железы (Oehmé). Реакции метаморфоза от вмешательства витамина С не меняются (Schröder, Dörmann).

Неорганический обмен

Среди неорганических компонентов обмен только двух компонентов непосредственно подчиняется щитовидной железе: обмен иода, избирательно фиксируемого щитовидной железой и вводимого ею в органические соединения и таким образом принимающего характер гормонально активного иода, и обмен воды, перемещения которой так тесно связаны с регуляцией теплового обмена. Исследования же влияния щитовидной железы на обмен других неорганических компонентов дали такой неопределенный и незначительный результат, что они не дают никакого основания признать его влияние реальным и имеющим значение.

Обмен иода. Раньше было упомянуто, что щитовидная железа избирательно фиксирует иод из крови. Раньше, когда не было способа определения малых количеств иода, считалось, что иод содержится только в щитовидной железе, что в прочих тканях его нет. Однако, в дальнейшем выяснилось,

что иод, правда, в небольших количествах, содержится и в тканях, и в крови, и в выделениях организма. Но первенство по содержанию иода остается за щитовидной железой. Иод в щитовидной железе определяется в неорганической и в органической связи--в молекуле дийодтирозина, тироксина и иодированного белка. В нормальной щитовидной железе человека при спокойном обмене содержатся 5,3—12,5 мг $^{10}_0$, в среднем 9,4 мг $^{10}_0$ иода. При коллоидном зобе концентрация иода уменьшается до 0,5—9,2 мг $^{10}_0$, в среднем до 4,9 мг $^{10}_0$. Но в виду увеличения массы железы, иногда до чрезвычайного размера, абсолютное количество иода в ней, несмотря на уменьшение концентрации, может сказаться большим, чем в нормальной железе (Jansen). В щитовидной железе больного базедовой болезнью среднее содержание иода составляет 6,1 мг $^{10}_0$. Tanino определял на секционном материале, который брался на исследование без выброса, содержание иода и брома в щитовидной железе. В виду изменчивого состава коллоида, изменчивого содержания в нем воды, количество иода в щитовидной железе не пропорционально содержанию в ней коллоида. Но чем больше в железе коллоида, тем больше в ней брома. В железе с небольшим количеством коллоида соотношение содержания брома и иода равно приблизительно 8. В железах с большим количеством коллоида это соотношение составляет около 16. У базедовиков, которых лечили иодом, количество иода в щитовидной железе увеличивается настолько, что пропорция брома и иода приближается к единице.

Стимуляция функции щитовидной железы гипсфизарным гормоном ускоряет выделение гормона из железы. Поэтому содержание иода в железе в условиях гипсфизарной стимуляции уменьшается. Тироксинный иод из железы совершенно уходит. Наряду с ускоренным выбрасыванием иодированного гормона, усиливается и способность щитовидной железы к захвату соединений иода из крови, как показали опыты с введением свинке гипсфизарного тиреотропного гормона и радиоактивного иода. Таким образом, ускоряется весь круговорот иода. В течение 26 часов до 80% иода, циркулирующего в плазме, включается стимулированной щитовидной железой в тироксин. Без гипсфизарной стимуляции за 26 часов нормальная щитовидная железа свинки включает в тироксин 50% циркулирующего в крови радиоактивного иода. Часть иода включается в дийодтирозин (Morton, Perlman, Chaikoff). Наоборот, после гипсфизэктомии щитовидная железа, постоянно находящаяся в атрофическом и недейтельном состоянии, плохо фиксирует иод из крови и плохо включает его в тироксин. Содержание иода,

особенно иода тироксинного, в коллоиде, который становится после гипofизектомии более густым и темным, уменьшается (Anderson, Morton, Perlman). Радиоактивный иод, введенный гипofизектомированному животному, фиксируется, главным образом, в виде неорганических соединений (Leblond, Sue), отчасти в виде дийодтирозина (Morton), в незначительной степени—в виде тироксина (Baumann, Metzger, Marine). Таким образом, чем функционально активнее щитовидная железа, тем энергичнее захватывает она иод из крови. Недавно эта способность щитовидной железы стала использоваться для функциональной диагностики ее состояния,—так называемый метод толерантности к иоду (Maurer, Duerue, Elmer, Perkin, Brown, Lang, Lahey, Cattell, Watson). Метод этот заключается в определении содержания неорганического иода в крови в течение 2—24 часов после введения в вену неорганической соли иода. Фиксация иода щитовидной железой наиболее энергично идет в первые минуты после ввеного введения иода. Потом фиксация постепенно замедляется. Через сутки после введения при нормальной фиксационной способности щитовидной железы в крови уже не остается избытка иода (Lein). При гипертиреозидизме возврат иодемии к исходному уровню после ввеного введения иода совершается быстрее—в течение 6 часов. У микседематиков с их вялой щитовидной железой через сутки после введения в крови еще остается избыток иода (Elmer). Однако, такое различие удастся уловить только при введении малых количеств иода. Вероятно, в случаях значительного отклонения иодемии от нормы выравнивание ее совершается при помощи различных механизмов, среди которых избирательное влияние щитовидной железы теряется. Так, после введения большой дозы иодистого калия (2—8 мг) кривая выравнивания такой искусственной гиперииодемии оказывается приблизительно одинаковой у кролика контрольного, у кролика тиреоидектомированного и у кролика, щитовидная железа которого была стимулирована тиреотропным гормоном. Но после введения малых доз (0,075 мг иодистого калия) кривые получаются определенно разными. У контрольного кролика кривая иодемии начинает понижаться через 5—10 минут после ввеного введения иода. У тиреоидектомированного кролика иодемия держится на высоком уровне в течение 20—30 минут. В условиях стимуляции щитовидной железы гипofизарным гормоном понижение иодемии начинается уже через 1—2 минуты после введения иода. Автор этих опытов Lein считает приведенные данные доказательством высокого сродства между щитовидной железой и иодом и ее малой емкости для иода.

Влияние избытка или недостатка иода на щитовидную железу неопределенно. С одной стороны, существует теория происхождения эндемического зоба из-за иодного голодания: Levine, Remington, Kolnitz, Chapman описали увеличение щитовидной железы у крысы при недостатке алиментарного иода. Недостаток иода в пище вызывает гиперплазию щитовидной железы (Marine). С другой стороны, избыток иода в пище вызывает уменьшение активности щитовидной железы с накоплением плотного вязкого коллоида, с уплощением эпителия (Marine). Loeb описал временное усиление функции щитовидной железы свинки от введения иодистого калия. Число митозов среди эпителиальных клеток увеличивается. Эпителий приобретает вытянутую цилиндрическую форму, как эпителий активно функционирующей железы. Коллоид разжижается. Однако, эта реакция в течение трех месяцев сменяется противоположным состоянием щитовидной железы с уплощением эпителия, с застоем и сгущением коллоида, со сдавлением везикулярных стенок. Дийодтирозин, тироксин, особенно иодистый калий вызывают в щитовидной железе значительное накопление и ретенцию коллоида и уплощение эпителия, т. е. приводят ее в недеятельное состояние. Эти соединения препятствуют реакции щитовидной железы на гипофизарный тиреотропный гормон. Влияние их одинаково на щитовидную железу на ее месте и на щитовидную железу трансплантированную (Weil).

О характере иодных соединений и об образовании их — см. химию щитовидной железы и тиреоидного гормона.

Щитовидная железа — регулятор иодемии. Данные о нормальной иодемии разны. Особенно непостоянные величины дает старый метод количественного определения иода в крови — метод Fellenberg'a. По данным, полученным этим методом, содержание иода в крови нормального субъекта колеблется от 9 до 138 γ ‰ (Glimm, Isenbruch, Möbius, Lücker, Widmann, Fasold). Новые методы (Pfeiffer, Schevailbold, Breit) дают более близкие показания — 20 — 30 γ ‰ иода в нормальной крови. Иод присутствует в крови в виде неорганического, органического и белкового соединения. Наличие в крови иода, связанного с белком, было показано в 1900 г. (Gley, Bourcet). Для обозначения соединений иода, нерастворимых в ацетоне, в этиловом и метиловом спиртах, были введены термины „органический иод“, „гормональный иод“. При осаждении сернокислым цинком с едкой щелочью (метод Somogyi) прибавленные к крови тироксин и дийодтирозин осаждаются вместе с белком. Прибавленный иодистый калий остается в фильтрате (Trevorrow). Прибавленный к крови тироксин выпадает вместе с белком почти целиком — на 93—94‰. Прибавленный дийод-

тирозин выпадает на 83—85% (Man). Прибавленный к крови тиреоглобулин осаждается смесью сернокислого цинка и едкого натрия вместе с сывороточными белками полностью (Burger, Member).

По данным, полученным усовершенствованным методом, в крови человека с нормальной щитовидной железой содержится 10—11% иода, две трети которых определяются в форме органических соединений. Иодемия подвержена сезонным колебаниям с максимумом осенью и с минимумом в январе и в феврале (Nitzescu, Ringer). Schittenhelm и Eisler нормальное содержание иода определяли зимой в 7—9%, летом в 9—12%. Jansen нормальной считает иодемию в 12—14%.

Гипертиреозидизм искусственный и спонтанный сопровождается увеличением концентрации иода в крови. Так, иодемия у собаки повышается при стимуляции щитовидной железы гипофизарным тиреотропным гормоном (Schittenhelm, Eisler). У свинки тиреотропный гипофизарный гормон вызывает, наряду с потерей иода щитовидною железой, увеличение содержания иода в плазме. После введения радиоактивного иода в неорганическом соединении в условии гипофизарной стимуляции щитовидной железы радиоактивный иод обнаруживается сначала в щитовидной железе, потом в плазме в органической связи. Обыкновенно дийодтирозина в крови больше, чем тироксина. Но при стимуляции щитовидной железы гипофизарным гормоном содержание тироксинного иода превышает содержание иода дийодтирозинного (Morton, Perlman, Chaikoff). В крови кролика содержатся 18—20% иода (Bernhart, Ucko). Это содержание увеличивается после введения тироксина и уменьшается после тиреоидектомии.

Иодемия у человека связана с функциональным состоянием щитовидной железы. При тиреотоксикозе увеличивается общее содержание иода, особенно содержание фракции, нерастворимой в спирте (Veil, Sturm, Holst, Lunge, Closs, Pedersen). Elmer и Scheps у больных базедовой болезнью находили 8,5—16,1% иода, причем большая, чем в норме, часть этого иода приходится на тироксин. Perkin, Frank и Lahey определяли содержание иода у 745 людей, свободных от нарушения функции щитовидной железы, и у 1078 больных гипертиреозидизмом. При нормальной функции щитовидной железы содержание иода в крови колеблется от 2 до 15%. В среднем оно составляет 6,8%. У гипертиреозидных больных средняя иодемия—15,5%. Больше чем у половины больных иодемия превышает 11%.

Наоборот, недостаточная функция щитовидной железы характеризуется уменьшением содержания иода в крови. Гипоиодемия наблюдается при атиреозе (Kisch), у больных в районах эндемического зоба (Nitzescu, Rinder).

Иод выделяется из организма всеми органами, выделяющими воду: почками, кишечником, легкими, потовыми железами, молочными железами, печенью. При нормальном обмене человек выделяет иода столько, сколько получает его с пищей. Для гипертиреозидизма характерна тенденция к отрицательному балансу иода. При обычном смешанном питании и при уравновешенном обмене человек за сутки выделяет 53—62 γ иода. Иод, введенный в форме неорганических и органических соединений, быстро выводится—отчасти с мочой, отчасти с желчью. Иод, введенный в виде неорганического соединения, выделяется быстрее, чем иод, введенный в тироксине. Неорганические соединения выделяются приблизительно одинаково быстро после энтерального и парентерального введения. 23% иода выделяются в первые 6 часов после введения, следующие 31%— в течение первых суток после введения. Иод дийодтирозина и тироксина выделяется несколько медленнее. Большая часть иода дийодтирозина и тироксина выделяется в виде неорганических соединений (Elmer, Scheps). При экспериментальном иодном голодании и при полном голодании выделение иода ограничивается, доходит до некоторого минимума и дальше остается на этом минимуме, не прекращаясь вовсе (Sturm). Содержание иода в желчи в значительной мере зависит от содержания его в пище. Интересно, что после еды, содержащей порядочное количество иода, концентрация иода в желчи увеличивается значительно сильнее, чем в крови (Elmer, Luczynski), что создает впечатление, что печень концентрирует циркулирующий в крови иод, как его концентрируют щитовидная железа и потовые железы.

Отрицательный баланс иода у гипертиреозидных больных связан с усиленным выделением иода кишечником. Наоборот, больным эндемическим зобом свойственна тенденция к положительному балансу иода. Наблюдение Scheffer'a и Megaw'я противоречит теории о значении иодного голодания в патогенезе эндемического зоба. Больные зобом отличаются положительным балансом иода от больных базедовой болезнью и тиреотоксикозом с их отрицательным иодным балансом. Особенно ограничивается выделение иода кожей. При этом несколько усиливается выделение иода легкими. Довольно много иода выделяется молоком, особенно в первые дни лактации. Так, молозиво женщины в первые дни после родов содержит 16—40 γ %, на пятый день 2—3 γ % иода (Mauerer, Decrue). Elmer и Rychlik в первый день лактации находили в молозиве 8,2—45,0 γ % иода, на второй день 4,5—12 γ %, на третий день 4,5—9,0 γ % иода. В выведении иода отдельные железы имеют разное

57—6

значение. Так, слюнные и желудочные железы выводят только неорганические соединения иода, причем концентрируют их до 10-кратной концентрации, по сравнению с содержанием иода в крови. Органические соединения иода выделяются главным образом почками, отчасти печенью.

Водный обмен. Водный обмен весьма зависит от щитовидной железы. Достаточно вспомнить постоянную склонность к ретенции воды, к образованию отеков, постоянную общую пастозность тканей гипотиреоидного организма и постоянную тенденцию к отрицательному балансу воды с выделением больших количеств воды кожей и кишечником у гипертиреозизированного организма, чтобы представить себе значение щитовидной железы для водного обмена.

Усиленное выделение воды под влиянием тиреоидного гормона иногда осуществляется путем усиления диуреза. Но диуретическое влияние тироксина далеко не постоянно и не характерно. Оно отчетливо выражено в случае задержки в организме лишней воды, — при отеках и при ретенции воды без отеков. Особенно отчетливо выражено диуретическое влияние тиреоидного гормона при ретенции воды именно гипотиреоидного происхождения, т. е. в тех случаях, когда тиреоидное лечение является лечением патогенетическим. Но в организме с нормальным водным обменом диуретическое влияние тироксина не постоянно. Но, несмотря на непостоянство диуретического эффекта, водный баланс под влиянием тиреоидного гормона становится отрицательным. Вода в большем, чем в норме, количестве теряется кожей, кишечником и легкими. Весьма вероятно, что усиленное выделение воды легкими и кожей является компенсаторным. Это есть попытка вывести из организма избыток тепла, образующегося в условиях тиреоидной гипергормонизации. Только при тяжелой тиреоидной интоксикации — экспериментальной и клинической, — при интоксикации, связанной с повреждением почек или со слабостью сердца, водный баланс становится положительным до образования отеков.

На кислотно-щелочное равновесие щитовидная железа непосредственно не влияет. Но вторично, скорее в виде осложнения гипертиреоидного состояния, кислотно-щелочное равновесие может меняться и в сторону ацидоза и в сторону алкалоза. У людей с умеренным гипертиреозом, с умеренным базедовизмом, с микседемой, после парциальной тиреоидэктомии щелочный резерв остается в норме (Coelho, Schneider, König). Но гипертиреозизированный организм легко выходит из этого равновесия. Так, ацидотическое состояние, сопровождающее мышечную работу, свойственное и здоровым

людям и животным, у гипертиреоидных больных и у гипертиреоидизированных животных наступает чаще, скорее и от менее тяжелой и длительной работы. При тяжелом клиническом гипертиреоидизме и дистиреоидизме нередки случаи сердечной недостаточности. Таким путем нарушение функции щитовидной железы без непосредственного влияния, но через посредство нарушения кровообращения оказывается фактором, вызывающим ацидоз. Ацидоз с уменьшением щелочного резерва, с накоплением углекислого газа в крови вследствие застоев, иногда даже со смещением актуальной реакции крови является нередким осложнением базедовической комы. С другой стороны, учащение дыхания, свойственное гипертиреоидизированному организму, может повести к гипервентиляционному алкалозу. Такой алкалоз нередко наблюдается в клинике. Однако, и ацидозирующее и алкалозирующее влияние—вторично. Оно развивается не как реакция на тиреоидный гормон, но скорее как осложнение гипертиреоидизма и особенно дистиреоидизма.

Фосфор. По данным Parhon'a и Werner'a, гипертиреоидизация увеличивает содержание фосфора в мозге кролика. Так, в полушариях большого мозга содержание фосфора увеличивается с 200 до 267 мг%, в мозжечке—с 259 до 339 мг%. У свинки при гипертиреоидизации содержание фосфора увеличивается в полушариях с 234 мг% до 294, в мозжечке с 284 мг% до 292.

Кальций. В клинике гипертиреоидизма нередки случаи усиленного выделения кальция кишечником с сопутствующим остеопорозом (Aub). Эксперимент не выявляет специального влияния ни недостатка, ни избытка тиреоидного гормона на кальциевый обмен. Возможно, что случаи мобилизации кальция с отрицательным кальциевым балансом, с развитием остеопороза наблюдаются при осложнении гиперпаратиреоидизмом (Hansman, Wilson). Проверка влияния тиреоидного гормона на состав костей показала, что при введении крысам больших доз гормона (100 мг высушенной щитовидной железы в течение 25 дней) при потере 23% живого веса содержание кальция в костях уменьшается всего на 2—3%. Автор этих опытов Drill считает специфическое влияние щитовидной железы на минеральный состав костей мало вероятным.

Хлор. Некоторое увеличение содержания хлора в тканях тиреоидэктомированного животного есть, вероятно, следствие ретенции воды, вызванной тиреоидной недостаточностью, как некоторое уменьшение содержания хлора в условиях гипертиреоидизации есть, вероятно, следствие отрицательного баланса воды.

Ростовое и морфогенетическое значение щитовидной железы

Влияние щитовидной железы на рост. Из описания картины тиреоидной недостаточности видно, что в отсутствии щитовидной железы значительно нарушаются процессы роста. Если щитовидную железу теряет молодое животное, рост всего тела преждевременно прекращается. Если щитовидную железу теряет животное взрослое, с уже сформированными частями тела, наступают расстройства морфологической регенерации, т. е. местные расстройства ростовых процессов. Это делает вероятным участие тиреоидного гормона вообще в ростовых процессах.

Ростовое значение тиреоидного гормона, очевидное по отношению к высшим животным, проявляется и по отношению к низшим животным и даже к растениям. В присутствии тиреоидина дрожжи и сапрофитные бактерии размножаются быстрее (Имшенецкий). Экстракты щитовидной железы способствуют росту и размножению бледной спирохеты в культуре (Деркал, Колесинская). Chouard наблюдал ускорение роста растений после первого периода хлороза от добавления к почве тироксина. Тироксин ускоряет появление первых корней у *allium* сера и усиление роста их в длину (Florentin, Sherfeld).

Для многих низших животных тироксин является ядовитым. Он нарушает их нормальное развитие, иногда после некоторого периода стимуляции роста. Так, кристаллический тироксин тормозит деление парамеций. Тироксин задерживает деление и дифференциацию клеток оплодотворенного яйца морского ежа. Тироксин, прибавленный к воде в концентрации 1:200000, задерживает развитие личинки морского ежа *paracentrotus lividus*. Чем в более раннем периоде развития берется личинка, тем сильнее проявляется тормозящее влияние тироксина. В начале контакта тироксин оказывает на личинку морского ежа некоторое стимулирующее влияние. Но это влияние быстро сменяется задержкой (Hukes). По данным Kollmann'a, на яйца *paracentrotus lividus* тироксин не действует. В присутствии в воде тироксина в количестве 1 мг на 100 см³ и на 200 см³ воды в первые дни рост зародышей моллюска *physa fontinalis* несколько ускоряется. Но скоро ускорение роста сменяется задержкой. Моллюск, развившийся из яйца, бывшего в присутствии тироксина, всегда меньше моллюска, развившегося без воздействия на яйцо тироксина. Кроме меньшего размера, тироксинизированный моллюск характеризуется рядом деформаций. Таким образом, тироксин влияет депрессивно, вызывая развитие уродливых форм. На скорость дифференциации личинки моллюска тироксин не действует.

(Hykes). Искусственно оплодотворенные в морской воде яйца *psammochinus miliaris* в присутствии тироксина в концентрации не выше 1:850000 растут быстрее, чем без тироксина. Лучшее всего выражена стимуляция клеточного деления в присутствии тироксина в разведении 1:2000000. Но тироксин в концентрации 1:50000—1:85000 влияет на *psammochinus* неблагоприятно. Сегментация до стадии морулы происходит в присутствии тироксина и без него одинаково. В стадии гаструлы инвагинация и клеточное размножение задерживаются тем сильнее, чем выше содержание тироксина в воде (Ungar, Zerling). Жуки *tubolium confusum* от кормления щитовидной железой увеличиваются весом (Schneider, Aubrey).

Оплодотворенные яйца *bufo vulgaris* в присутствии тироксина в концентрации 1:50000 образуют многочисленные бластомеры. Гаструляция совершается быстрее, чем без тироксина. Но у трети зародыша не бывает инвагинации, т. е. образуется экzogаструла. Яйца *ranae temporariae* в растворе тироксина 1:50000—1:200000 с начала сегментации в 40% образуют экzogаструлу. В растворе тироксина концентрированное 1:50000 у зародышей в большинстве случаев образуется *spina bifida* (Baumann). По данным Alphonse, тироксин не действует на эмбрионов жабы в период развития от морулы до образования наружных жабр. Ускорение созревания удается вызвать тироксином только в более поздних периодах развития.

Клетки высших животных, выращиваемые вне организма в тканевой культуре, реагируют на тироксин. Так, фибробласты, эксплантированные вместе со щитовидной железой, сильнее мигрируют и быстрее размножаются, чем такие же фибробласты, культивируемые без щитовидной железы (Ebeling). Экстракт щитовидной железы тоже стимулирует рост фибробластов (Carrel). Тироксин в концентрации 1:50000—1:100000 ускоряет рост тканевой культуры. Но в концентрации 1:10000 он оказывает на эксплантированную ткань угнетающее влияние (Semura, Sato). Фибробласты, эксплантированные в плазме тироксинизированной курицы, растут лучше. Рост нервных элементов эмбрионального куриного сердца при посадке на плазму тироксинизированной курицы тоже ускоряется (Verne, Odiette).

На основании опыта культивирование костного мозга в присутствии тироксина, разведенного 1:100000—1:10000, Троицкая пришла к выводу, что „наличие гормона как в среде культуры, так и в самой культивируемой ткани оказывает стимулирующее влияние на развитие гемоцитобластов в сторону превращения их в клетки эритроцитарного ряда. Кроме того, дифференцировка гемоцитобластов в опыте, так же как и в контроле, идет по пути превращения их в клетки миелоидного

ряда и в макрофаги. Однако, последний в опыте протекает значительно интенсивнее".

Однако, влияние тироксина на рост клеток высшего организма непостоянно. Так, Demuth не видел ускорения миграции и размножения фибробластов при культивировании их в среде, содержащей тироксин. Verne и Odiette получили отрицательный результат при культивировании фибробластов эмбрионального куриного сердца на куриной плазме с прибавлением тироксина 1:50000—1:150000. Разницы в скорости миграции и размножения в культурах с тироксином и без тироксина не было. Плазма тироксинизированного животного, в начале тироксинизации стимулирующая рост фибробластов эмбрионального сердца, вскоре теряет эту способность не только после прекращения тироксинизации, но и несмотря на продолжающуюся тироксинизацию.

Хотя раннее удаление щитовидной железы делает животное карликом, раннее введение тиреоидного гормона не делает его гигантом. Тироксинизация увеличивает общий рост животного только при отставании общего роста, вызванном недостаточностью щитовидной железы. Такое увеличение не переходит нормальной границы, обычно даже не доходит до нее. Наоборот, ранняя тироксинизация нормального животного скорее создает условия для преждевременной остановки роста в длину, благодаря ускорению замыкания эпифизарных швов. Таким образом, избыточного роста тироксинизацией получить не удастся. Но ускорение процессов роста возможно. Оно весьма отчетливо выражено у метаморфозирующих животных (см. о влиянии щитовидной железы на метаморфоз), иногда и у высших животных. Так, малые количества тиреоидного гормона ускоряют, но не увеличивают рост щенят (Moussu, Doff), мышат (Robertson), самок крыс-рысей (Schaffer). Гипертиреоидные дети часто растут быстрее своих здоровых сверстников. Но они раньше перестают расти и не вырастают в гигантов. Но при тиреоидной недостаточности тиреоидный гормон не только ускоряет, но и увеличивает рост (Simpson, Evans, Salmon, Penharz).

Как было упомянуто при описании тиреоидной недостаточности, после ранней тиреоидэктомии особенно сильно страдает развитие скелета и половых желез. В связи с недоразвитием половых желез вся репродуктивная система остается в инфантильном состоянии. Недостаточность щитовидной железы делает животное стерильным. Помимо атрофии или недоразвития половых желез, что делает невозможным оплодотворение, в гипотиреоидном организме недостает каких-то факторов, что приводит к невозможности развития зародыша, если даже оплодотворение наступило. Закс нашел, что у

тиреоидектомированной крольчихи овуляция, оплодотворение, nidация оплодотворенного яйца и развитие его до стадии стерробластулы могут произойти нормально. Но дальше зародыш погибает, если крольчихе не давать тироксина. У тиреоидектомированных животных плохо развиваются молочные железы. У животных, тиреоидектомированных в молодом возрасте, молочная железа имеет преимущественно альвеолярную структуру. Железистые ходы малы, узки и толсто-стенны. Кормление щитовидной железой (Graham, Hermann), введение тироксина (Graham, Folley, White, Hermann) и гипотиреотропного гормона (Folley, Joung) усиливают лактацию у коровы. От кормления щитовидной железой молочная железа крысы развивается раньше и раньше приходит в состояние секреторной активности (Boyd, Weichert).

При общей задержке роста, вызванной ранней тиреоидектомией, рост мозга, почки и сердца отстает от нормального роста. После парциальной тиреоидектомии рост отстает тем сильнее, чем меньше тиреоидной ткани оставлено при операции. При сохранении 50—60% тиреоидной ткани рост и вес тела соответствуют нормальным. Но вес почки и сердца отстает. После полной тиреоидектомии почка оказывается вдвое меньше, сердце — на треть меньше, головной мозг — на одну десятую меньше, чем у контрольного животного того же возраста (Weil).

Кровь и кроветворная ткань. Ростовое влияние оказывает щитовидная железа и на кроветворную ткань. Анемия есть частый спутник недостаточности щитовидной железы в клинике. Так, Naegeli нашел гипопластическую и макроцитарную анемию у 16 микседематозных из 22. Сочетание микседемы с пернициозной анемией бывает слишком часто, чтобы его признать случайным (Van Boros, Czoniczer). Такие случаи описаны Means'ом, Lehrmann'ом, Castle'ом, Giffin'ом, Bowler'ом, Andersson'ом, Lisser'ом, Gulland'ом, Godall'ем. Из 12 микседематозных больных Van Boros'a и Czoniczer'a у 7 было малокровие — у одного злокачественное, у одного нормоцитарное, у 5 — макроцитарное. Из 98 больных пернициозной анемией у 6 были обнаружены признаки гипотиреозидизма с понижением основного обмена. У этих больных ретикулоцитарные кризы сопровождались повышением обмена. Больные пернициозной анемией, как и гипотиреозидные больные, склонны к ожирению и к таким трофическим нарушениям, как потеря волос, изменения кожи, порча зубов. Вскрытие погибших от пернициозной анемии нередко обнаруживает атрофичную маленькую щитовидную железу (Mandelshausen). Данные эксперимента согласуются с данными клиники. Тиреоидектомия угнетает кроветворение (Mansfeld, Asher,

Furuya, Nakao). Костный мозг после тиреоидэктомии содержит меньше эритробластной ткани. Число гемоцитобластов уменьшается, как и число делящихся клеток среди них (Кочерова). Число эритроцитов в крови тиреоидэктомированных животных уменьшено. Еще больше уменьшено содержание гемоглобина. Характерна для гипотиреозидизма задержка регенерации крови. Так, у тиреоидэктомированного животного медленно и несовершенно выравнивается малокровие, вызванное кровопусканием. Тиреоидэктомированное животное не реагирует увеличением числа эритроцитов в крови на пребывание в разреженной атмосфере.

Изменения состава белой крови после тиреоидэктомии не так определены, как изменения состава красной крови. Многие исследователи находили лейкоцитоз. Для примера можно привести данные Кочеровой. Из 19 оперированных кроликов 8 погибли на 6-й день после операции, один — на 18-й и один — на 20-й день. У оставшихся в живых 9 кроликов „мы наблюдали совершенно нормальную картину крови, у других лимфоцитоз с последующей нейтрофилией, у третьих выраженную нейтрофилию“. „Большие колебания отмечались и в отношении общего числа лейкоцитов. В одних случаях оно не выходило за пределы нормы, в других наблюдался лейкоцитоз с параллельно идущей нейтрофилией“. Впрочем, описываемые кролики не были вполне лишены щитовидной железы, так как у всех их на вскрытии автором были обнаружены оставшиеся части щитовидной железы в разном функциональном состоянии.

Как для гипотиреозидного состояния характерны торможение кровотока и анемия, так для гипертиреозидного состояния характерно усиление гемопоэза. Раздражение костного мозга при клиническом гипертиреозидизме выражается гиперглобулией (Rocher, Jörgeson, Warburg, Kleiner) и микроцитозом (Kleiner). У базедовиков часто наблюдается увеличение числа ретикулоцитов (Lordsberg, Moldawsky). Часто в крови появляются полихромные и базофильнопунктированные эритроциты, в чем Blank усматривает проявление интоксикации. Поглощение кровью кислорода, усиливающееся при каждом раздражении костного мозга (Damblé, Moravitz, Depeske), усиливается при базедовизме (Damblé, Tsukamoto).

Введение тиреоидных препаратов увеличивает число эритроцитов в циркулирующей крови, независимо от сгущения крови (Zondek).

Тиреоидные препараты в ряде случаев оказывают очень хорошее действие при лечении малокровия. Понятно, что наиболее успешно применение таких препаратов в случае малокровия, вызванного недостаточностью щитовидной же-

лезы, так как в этом случае тиреоидное лечение имеет характер причинной терапии. Таков, например, случай, опубликованный Unverricht'ом: малокровие у гипотиреоидного субъекта, не поддававшееся обычным способам лечения и хорошо поддавшееся лечению специфическому. У пернициозных анемиков тироксин укорачивает латентный период при лечении печеночными препаратами. На вторичную анемию, связанную с истощением костного мозга, на анемию раковых и лейкемических больных тироксин уже не действует (Stockinger).

Введение тиреоидного экстракта вызывает у животного гиперглобулическую реакцию (Kentzler, Geréb). Тиреоидный гормон способствует регенерации после потери крови.

По отношению к белой крови влияние щитовидной железы не так определено, как по отношению красной крови. Единственное установленное и постоянное изменение белой крови — лимфоцитоз при клиническом гипертиреозе. Гипертиреозидизация экспериментальная тоже сопровождается лимфоцитозом (Gordon, Kocher, Van Lier). Реакции в миелоидной ткани костного мозга, в лимфатической ткани селезенки, в формуле белой крови настолько изменчивы, зависимы от сроков тиреоидизации, от количества введенного гормона и, вероятно, от каких-то вторичных причин, что они не поддаются суммированию. Для примера можно привести следующие цитаты: „Под влиянием тиреоидного гормона в периферической крови наблюдается лимфоцитоз, носящий специфический характер. При физиологически терпимых для кролика дозах тиреоидина в костном мозге происходит усиленный эритропоэз и подавление гранулопоэза. При резкой гипертиреозидизации в костном мозгу имеет место оживленнейший гранулопоэз и ослабление эритропоэза. Одновременно с этим в селезенке кролика вначале происходит оживленнейший лимфопоэз, при более длительном кормлении тироксином лимфопоэз прекращается, и происходит гибель лимфоцитов. Изменения в кроветворных органах под влиянием тиреоидина находят полное отражение в периферической крови кролика“ (Кочерова). „При культивировании костного мозга, взятого у петуха после непродолжительной гипертиреозидизации, мы находим в зоне роста резкое снижение количества полиморфноядерных лейкоцитов, увеличение количества молодых форм миелоидного ряда и довольно значительное увеличение количества ретикулярных клеток. Аналогичные количественные соотношения клеток в костном мозге наблюдались некоторыми авторами у базедовиков (Аринкин 1931, Жонас 1939), причем повышение количества молодых миелоидных форм рассматривалось некоторыми из них (Аринкин 1931), как результат задержки их созревания. В костном мозгу кролика

при гипертиреозидизации длительностью от 30 до 35 дней Кочерова (1939) обнаружила преобладание активной миелоидной ткани и увеличение количества ретикулярных клеток. И подобная же картина наблюдалась в костном мозгу *in situ* у петухов при гипертиреозидизации длительностью от 30 до 90 дней. При культивировании же костного мозга петухов после длительной (от 30 до 90 дней) гипертиреозидизации как в нормальной среде, так и при добавлении к среде тироксина в разведении 1:100000 и 1:10000 наблюдалось еще более резко выраженное снижение количества уже обеих клеточных групп миелоидного ряда. Тот факт, что костный мозг петухов, подвергшихся длительной гипертиреозидизации, уже при культивировании его в нормальной среде показывает резкое снижение количества обеих групп миелоидных клеток, говорит за то, что достаточно длительная гипертиреозидизация угнетает функцию гранулопоэза, оказывая на клетки миелоидного ряда особое действие, в результате чего и наблюдается значительное снижение их количества" (Троицкая).

Помимо упомянутых уже трофических нарушений, сопровождающих ослабление функции щитовидной железы, встречаются некоторые трофические нарушения, сопровождающие избыточную функцию. Например, гипертиреозидизация кур вызывает обесцвечивание перьев. Из яиц гипертиреозидизированной курицы выходят нормальные цыплята, но перья у них растут неокрашенными (Sainton, Simonnet). Но, помимо депигментации, щитовидная железа скорее способствует росту пера. Так, после кормления щитовидной железой или после введения жидкости, питавшей изолированную щитовидную железу, вырванные перья у петуха вырастают быстрее. Особенно это ускорение заметно у петухов кастрированных (Hykes).

Изменения кожи у человека в зависимости от функции щитовидной железы определяют изменения проницаемости кожи для электрического тока и для некоторых химических соединений. Например, тонкой, богато васкуляризированной, имеющей тонкий роговой слой коже гипертиреотика свойственна большая проницаемость, чем коже нормального человека и особенно чем коже микседематика — толстой, отечшей, плохо васкуляризированной и имеющей грубый роговой слой. (Diehl). Трофически измененная кожа микседематика особенно склонна к заражению, особенно к гнойной инфекции. Barnes описывает 16 случаев упорного фурункулеза у микседематиков, успешно леченного тиреоидными препаратами.

Трофические нарушения глаз в виде корнеальных пораже-

ний при базедовизме редки. Parhon и Goldstein упоминают о возможности гипертиреоидного поражения роговицы от легкой инфильтрации до изъязвления с перфорацией и с выпадением радужной оболочки и стекловидного тела. Поражение обычно бывает двусторонним. Chvostek расценивает такое заболевание глаз, как результат трофического нарушения, Möbius и Sattler—как результат тиреоидной интоксикации. Champou описал нагноение и омертвление обеих роговиц у больной базедовизмом. Schachter наблюдал изъязвление обеих роговиц, начавшееся через четыре года после начала тяжелого базедовизма и завершившееся образованием корнеальных лейкома.

Редкая форма трофического тиреоидного нарушения—поражение суставов и костей в виде остеоартропатии, характеризующейся субпериостальной пролиферацией, на руках и на ногах. В тяжелых случаях пролиферация распространяется на ребра, на тазовые кости и на ключицы. Сочленовные поверхности эрозируются. Синовит завершается анкилозом. Thomas описал больного гипертиреоидизмом с повышением обмена на 57%. После субтотальной тиреоидэктомии основной обмен понизился сначала до нормы, потом ниже нормы. В течение 8 месяцев после операции, когда постепенно развивались черты гипотиреоидизма с увеличением веса больного, рентгеноскопия обнаружила субпериостальную пролиферацию. Кости прогрессивно изменялись в течение 2 лет, пока больному не было назначено специфическое тиреоидное лечение. Второй сходный случай был описан Cushing'ом, третий Rynearson'ом и Sacasa.

Поражение суставов без распространения трофического изменения на кости—довольно частый спутник нарушений функции щитовидной железы. Артрит при микседеме был описан еще в 1904 г. (Macalister). Дальше подобные наблюдения были сделаны Levi, Rotschild'ом, Kirstein'ом. Jolkwer описал деформирующий артрит у гипотиреоидных детей. Такой артрит сопровождается обыкновенно и другими проявлениями трофических нарушений—инфантилизмом, неправильностями формирования зубов, ногтей и волос. Хронический артрит часто осложняет зубную болезнь. Такое сочетание особенно часто встречается в районах эндемического зоба. Такие случаи MacCarrison находил в Гималаях, Bauer в Тироле, Ellenberger в Швейцарии, Duncan в Клевеланде.

Артрит и экзофтальмический зоб встречаются у одного и того же больного, особенно у одной и той же больной слишком часто, чтобы можно было сосуществование их признать случайностью (Spender). Duncan видел сочетание артрита с гипертирео-

идизмом 292 раза. Парциальная тиреоидэктомия нередко улучшает состояние суставов у таких больных (Duncan, Veiel).

Одно из проявлений тиреогенных нарушений ростовых процессов—замедление и несовершенство регенерации. „Отсутствие щитовидной железы оказывает особенно резкое влияние на процесс заживления в организме. Bayon уже в 1899 г. показал, что у кроликов, подвергшихся иссечению щитовидной железы, переломы костей заживают очень медленно. Мозоли, правда, образуются, но окостенения не происходит. На основании целого ряда опытов над животными по вопросу о влиянии щитовидной железы на заживление костных переломов, Steinlin пришел к заключению, что при этом наблюдается замедление образования костной мозоли, а также образования окончательной кости. Замедление развития костной мозоли сказывается еще особенно в удлинении хрящевого периода мозоли. У животного, лишившегося щитовидной железы в стадии роста мозоли, масса ее меньше, чем у нормального животного, а в стадии обратного развития она больше. Заживление переломов не прекращается, а только замедляется. Переломы у животных, лишившихся щитовидной железы, в конце концов, заживают. Введение кроликам, подвергшимся иссечению щитовидной железы, препаратов этой железы ускоряет период заживления, но это лишь отчасти заменяет собой действие нормально функционирующей щитовидной железы при заживлении переломов.

„В последнее время подробно изучали влияние щитовидной железы на дегенерацию и регенерацию периферических нервов. Marinesco и Minea наблюдали у собак и кошек после удаления щитовидной железы, что дегенеративные процессы имеют затяжной характер в перерезанном седалищном нерве и наблюдали почти полную задержку регенерации. Walter доказал, что у кроликов иссечение щитовидной железы с сохранением наружных эпителиальных телец влечет за собой затяжную дегенерацию нервов и почти полное прекращение регенерации. Так, у нормального животного регенерация перерезанного или сдавленного нерва начинается приблизительно через сутки—двое после травмы, причем центральные отрезки нерва образуют колбообразное утолщение и выступают к периферии, и уже в несколько дней они пронизывают место сдавления многочисленными молодыми нервными волокнами,—у кроликов, лишившихся щитовидной железы, место сдавления даже спустя долгое время после того все еще не содержит регенерировавших осевых цилиндров, и, вместо нормально начинающихся явлений регенерации, долго наблюдались только регрессивные процессы в центральном отрезке. Только спустя 57 дней обнаружались перемычки при-

знаки регенерации. Достаточно оставить сравнительно небольшие кусочки ткани щитовидной железы, чтобы устранить этот тормоз; поэтому Walter считает характер дегенерации и регенерации периферических нервов тонкой биологической реакцией на функцию щитовидной железы. В другой работе тот же автор показал, что у тритонов после экстирпации щитовидной железы замедляется регенерация отдельных конечностей и образуются уродства в виде олиго- и синдактилии.

Действие иссечения щитовидной железы на процессы регенерации начинается тотчас, еще до развития кахексии; с другой стороны, при наличии кахексии с введением вещества щитовидной железы тотчас же опять восстанавливается нормальная регенерация. Поэтому Walter считает, что потеря щитовидной железы влечет за собой понижение функции нервной системы, что щитовидная железа обладает специфическим влиянием на нервную систему" (Bicdl).

Поверхностные раны, нанесенные тиреоидектомированным свинкам, собакам, крысам и кроликам, заживают, но заживают медленнее, чем такие же раны, нанесенные нормальным животным. Через несколько дней после ранения у оперированных животных раны оказываются приблизительно на треть большими, чем у контрольных животных (Natale, Mediana). Коздоба наносил на спину животным более глубокие раны—с захватом не только кожи с подкожной клетчаткой, но и мышц. Предварительная тиреоидектомия задерживает заживление такой раны у собаки, кролика, крысы, мыши, свинки на 4—10 дней. Наоборот, осторожная тироксинизация, не доводящая животное до интоксикации, способствует росту молодой соединительной ткани и ускоряет заживление раны на 2—11 дней. На месте перелома кости у тиреоидектомированного животного медленнее, чем у нормального животного, образуется костная мозоль (Коздоба, Щербина).

Значение щитовидной железы для метаморфоза

Значение щитовидной железы для метаморфоза было показано Gudernatch'ем и затем многократно подтверждено многими исследователями. В настоящее время влияние это считается столь постоянным и бесспорным, что оно используется, как показатель степени активности щитовидной железы или содержания тиреоидного гормона в биологических жидкостях и в некоторых препаратах. Спонтанный метаморфоз сопровождается морфологическими изменениями в щитовидной железе, свидетельствующими о напряженной ее секреторной деятельности в этот период. После завершения метаморфоза

щитовидная железа снова приходит в состояние относительного покоя.

Gudernatch прибавлял тиреоидный экстракт к воде, в которой жили головастики. У этих головастиков, не успевших вырасти, произошел метаморфоз. Они превратились во взрослых лягушек, правильно сформированных, во всем нормальных, но только очень маленьких. Экстракт зобной железы дал противоположный эффект. Головастики в воде, к которой был прибавлен экстракт зобной железы, жили не превращаясь в свое время в лягушек. Оставаясь головастиками, они доросли до большего размера, чем контрольные головастики, потом с запозданием превратились во взрослых лягушек, правильно сформированных, во всем нормальных, но только более крупных, чем обыкновенные лягушки этого вида. Эти опыты были повторены и подтверждены Swingle'm, Benett'ом, Jensen'ом, Morse'ом, Kollmann'ом, Ropport'ом, Uhlenhuth'ом, Lim'ом, Lehnhart'ом. Champy держал головастиков *ranae temporariae*, имеющих задние ножки в 1 мм, в воде с экстрактом щитовидной железы в течение 30—40 часов, потом в течение 2—8 дней в чистой воде. После этого срока головастики были убиты, фиксированы по методу Bouin'a и Helly и разложены на срезы продольные и поперечные. Спиральная кишка, подвергающаяся обратному развитию при нормальном спонтанном метаморфозе, у подопытных головастиков начала обратно развиваться раньше времени. В кишечном эпителии, в мышцах, в почках, в коже были обнаружены зоны с большим числом делящихся клеток, тогда как в соответствующих участках контрольных головастиков митозов или совсем не было, или было очень мало. Много митотических фигур было найдено в коже, в мышцах и в соединительной ткани преждевременно растущих лап. Кишечник головастика построен из спирально закрученного эпителия, лишенного складок, и из тонкого мышечного и соединительнотканного слоя. При спонтанном метаморфозе, наряду с раскручиванием спирали эпителия и разрастанием соединительнотканного и мышечного слоев, идет образование складок эпителия. Сами эпителиальные клетки при этом подвергаются диффузной дегенерации. При метаморфозе, вызванном тиреоидными препаратами, это превращение кишечника совершается быстро и предшествует внешним проявлениям метаморфоза. Митозов в кишечном эпителии при преждевременном метаморфозе больше, чем при нормальном. На 6—8 дни после введения тиреоидного гормона дегенерировавшие эпителиальные клетки в кишке собираются комками, сжатыми вновь образующимися плоскими эпителиальными клетками — верхушками будущих складок слизистой оболочки кишки. Дегенери-

рованные клетки рассасываются и выделяются. Отделившиеся от стенки кишки, попавшие в просвет ее, эти клетки перевариваются, как чужие клетки. Клетки, оставшиеся фиксированными на стенке кишки, подвергаются фагоцитозу. В желудке головастика тироксинизация вызывает образование железистых трубок в то время, когда у контрольного головастика желудок мало отличается от кишки.

В спинном мозге такого преждевременно метаморфозирующего головастика между вторым и пятым днями после тиреоидного воздействия возникают гнезда усиленного размножения периэпендимальных элементов. Но спинальные ганглии не пролиферируют. Во многих клетках головного мозга накапливается темный пигмент. В сетчатке идет размножение биполярных и конусовидных клеток.

В коже усиленная пролиферация эпителия и соединительной ткани происходит неравномерно — на участках, покрывающих конечности, на нижней губе очень много делящихся клеток, в прочих участках значительно меньше. В коже спины и живота у тироксинизированных головастиков митозов даже меньше, чем у головастика контрольного. Много митозов в зачатках кожных желез. Зоны кожи, не реагирующие пролиферацией, начиная с четвертого дня после тироксинизации подвергаются дегенерации. Клетки, содержащие следы цитоплазмы, приобретают вид, который Champy характеризует словом *squelettique*. Такие же клетки, наряду с делящимися и растущими, обнаруживаются в печени и в поджелудочной железе. Подобную дегенерацию можно видеть у голодающего головастика во время спонтанного метаморфоза. У питающегося метаморфозирующего головастика такие дегенеративные клетки можно видеть только в хвосте. Щитовидная железа при преждевременном спровоцированном метаморфозе не увеличена, в противоположность метаморфозу спонтанному. Автор этого интересного тщательно проведенного наблюдения Champy приходит к таким выводам. Применение больших доз щитовидной железы ведет к значительному ускорению размножения клеток определенных зон, соответственно органам, приспособленным к земной жизни. Прочие участки сначала на тиреоидизацию не реагируют. Но в дальнейшем они дегенерируют от голодания, благодаря, во-первых, регрессу кишечника, во-вторых, лишению их нутритивного материала, который тратится на растущие клетки. В нервной системе первоначальная реакция в виде размножения клеток сменяется состоянием дегенерации. При метаморфозе покров перибранхиальной области перфорируется передними лапками. После разрушения зачатков лапок перфорация все-таки наступает (Braus).

Для того, чтобы тиреоидный гормон мог вызвать преждевременный метаморфоз, головастики должны достичь известного возраста. У очень молодого головастика реакции еще нет. В свою очередь, щитовидная железа от очень молодого животного на метаморфоз не действует. Человеческая щитовидная железа приобретает активность для метаморфоза, начиная со второй половины эмбриональной жизни, когда в ней начинает набираться иод. У животных активность щитовидной железы для метаморфоза определяется на более раннем этапе развития (Lelkas). Для метаморфозирующих позвоночных наличие щитовидной железы и определенная степень ее развития и активности являются обязательными условиями метаморфоза. После удаления щитовидной железы у личинок метаморфоз не наступает. Спонтанного метаморфоза не бывает у вида аксолотля, у которого щитовидная железа рудиментарна и физиологически неактивна. Такие аксолотли всю жизнь проводят в личиночном состоянии, тогда как другие виды аксолотля, обладающие развитой и функционирующей щитовидной железой, превращаются в амблистом. У аксолотля, лишённого щитовидной железы, можно вызвать искусственно переход в амблистому введением тиреоидных препаратов. Ирихимович приписывает щитовидной железе столь большое значение, что он написал в 1940 г.: „определенные виды амфибий различаются между собой темпом личиночного развития, причем различия обусловлены прежде всего разной скоростью развития щитовидной железы“.

Отдельные части личинки проявляют разную чувствительность к тиреоидному гормону. Например, чувствительность кишечника выше чувствительности хвоста (Бляхер). Чувствительность кишечника и задних конечностей выше чувствительности хвоста и кожи (Ирихимович), т. е. реакция преждевременного метаморфоза наступает раньше, при низшей концентрации гормона в кишечнике и в задних лапах, чем в коже всего тела и в хвосте. „В норме все метаморфотические изменения по высоте чувствительности к тиреоидному гормону можно разбить на три группы. Первая группа изменений включает рост задних конечностей и укорочение кишечника. Этим изменениям соответствует мало активное состояние щитовидной железы, в фолликулах непрерывно накапливается коллоид, эпителий плоский или кубический; тиреоидного гормона в организме мало. Это ведет к тому, что разницу между порогами чувствительности отдельных видов уловить трудно. Ко второй группе изменений можно отнести прорезывание передних конечностей, отпадание роговой челюсти и др. Эти изменения наступают тогда, когда щитовидная железа переходит в активное состояние, в фол-

ликулах образуются вакуоли, эпителий становится высоким. Концентрация гормона в организме в это время значительно повышается. Более высокие пороги чувствительности и значительные количества гормона в организме дают возможность уловить те вариации от вида к виду, которые существуют. Несколько позже обнаруживается третья группа изменений: перестройка кожного покрова и резорбция хвоста. Щитовидная железа достигает высокой степени активности: коллоид почти полностью выводится из фолликулов, они спадаются и принимают звездчатую форму". „В основном видовые различия темпа личиночного развития связаны со временем роста и развития щитовидной железы. Например, у *temporaria* этот процесс длится 20 дней, а у *pelobates fuscus*—около 60 дней" (Ирихимович).

Тиреоидный гормон, вероятно, действует непосредственно на ткань, в которой происходит метаморфоз. Если гормон применять местно, без распространения по всему организму, то и реакция на него получается местной. Так, Hartwig, пересаживал под кожу личинкам саламандры кусочки агара, пропитанные раствором тироксина. Изменения кожи наблюдались только вокруг пересаженного блока до тех пор, пока тироксин из блока не всасывался.

Реакция на тиреоидный гормон, одинаковая по типу, может вариировать по степени в зависимости от ряда причин. Если головастиков *ranae temporariae* держать при 7°, преждевременного метаморфоза от тироксина не наступает. Если головастиков держать при 30°, метаморфоз наступает быстро, но головастики подвергаются тяжелой интоксикации, так что многие из них гибнут. При 20° метаморфоз от тироксина происходит тем быстрее, чем больше тироксина содержит вода, в которой живут головастики (Белкин). Реакция на тироксин у головастиков *ranae catesbeiana* значительно ускоряется при иррадиации головастиков X-лучами (Cord, Marinus). Сама по себе иррадиация на метаморфоз не влияет. Головастики *ranae fuscae* в воде, содержащей 100000 единиц Mache'a, растут быстрее, чем в чистой воде. Если к воде, содержащей 10000 единиц Mache'a, прибавить тироксин, головастики быстро метаморфозируют (Hykes). Реакция аксолотля на тироксин задерживается при снабжении аксолотля избытком витамина А (Рохлина). Метаморфозирующее влияние тироксина тормозится хинином (Белкин, Clarke, Lenhart).

Щитовидная железа ускоряет метаморфоз и у пресмыкающихся (Lambert, Dizewski). У рыб щитовидная железа, судя по гистологическим данным, проявляет наибольшую активность в последний период эмбриональной жизни (Sklover, Ortel).

Влияние человеческой щитовидной железы на метаморфоз зависит от состояния, в каком была железа при получении ее для испытания влияния на метаморфоз. Нормальная щитовидная железа человека влияет на метаморфоз, как и железа животных. Но патологически измененная железа действует разное. Щитовидная железа при гипотиреозном зобе действует непостоянно, часто очень слабо, иногда совсем не действует (Wegelin, Abelin, Rogoff, Marine). Аденоматозные узлы, вырезанные из щитовидной железы, не действуют на метаморфоз (Roth). Но щитовидная железа от больных базедовой болезнью и гипертиреозным зобом вызывает ускорение метаморфоза (Abelin, Roth, Wegelin).

Влияние щитовидной железы на нервную систему

Щитовидная железа, с одной стороны, весьма подвержена нервным влияниям, с другой стороны, оказывает сама сильное влияние на нервную систему. Нет такого состояния, связанного с изменением функции щитовидной железы,—с ее гипофункцией, гиперфункцией, дисфункцией,—в котором бы не было нервных симптомов. Нередко в общей картине нарушения тиреоидной функции нарушения нервной системы доминируют над всеми остальными. Взаимоотношения щитовидной железы и нервной системы настолько тесны, что часто трудно бывает решить, где кончается роль щитовидной железы, как раздражителя нервной системы, и где начинается роль щитовидной железы, как органа, воспринимающего и отвечающего на нервные раздражения, и, наоборот, где кончается роль нервной системы, как органа, регулирующего функцию щитовидной железы, и где начинается роль нервной системы, как органа, реагирующего на тиреоидное влияние. Особенно тесно сплетаются функции нервной системы и щитовидной железы при патологическом состоянии, как гипотиреоз с микседемой и кретинизмом, как гипертиреоз, дистиреоз и тиреотоксикоз.

Нервная система чувствительна к тиреоидным влияниям во всех своих отделах—центральная нервная система и периферическая, автономная и соматическая.

Тироксин повышает тонус вегетативной нервной системы и реактивность ее к другим раздражителям. Тахикардия, изменчивость кровяного давления с тенденцией к повышению и к спазмам сосудов внутренностей, частое дыхание, широкий зрачок и расширенные глаза, высокая чувствительность к адреналину сопровождают гипертиреозизацию экспериментальную и спонтанную. Наряду с преобладанием диссимиляторной фазы обмена, эти проявления гипертиреозизма

повторяют картину гиперсимпатикотонии. С другой стороны, избыточная подвижность кишок, потливость, усиление секреторной активности пищеварительных и кожных желез, местные расширения сосудов с приливами крови к ограниченным участкам кожи—признаки возбужденного состояния парасимпатической системы. Тироксин увеличивает подвижность кишок у нормального животного. Так же реагирует на тироксин кишка животного тиреоидэктомированного. Предположению о влиянии тироксина на автономную иннервацию кишки как будто противоречит такая же реакция со стороны кишечника у ваготомированного животного. Однако, после перерезки блуждающего нерва в стенках кишок сохраняются элементы интрамуральной нервной системы, реагирующие на тироксин. Перерезка блуждающих нервов на уровне конца пищевода сохраняет постганглионарные волокна. Таким образом, сохраняется возможность воздействия на сплетения Meissner'a и Auerbach'a. У нормальной кошки моторика кишок задерживается после двусторонней перерезки блуждающего нерва. Эта задержка ликвидируется тироксином. Но движение, остановленное атропином, тироксином уже не восстанавливается. Наоборот, усиленное движение кишок, вызванное тироксином, прекращается атропином, парализующим мионевральные соединения (Morrison, Feldman).

Иодотирин сенсibiliзирует депрессорный нерв к электрическим раздражениям (Цион). Тиреоидин понижает порог раздражения каротидного синуса. Иногда реакция со стороны артериального давления на раздражение каротидного синуса получается более длительной, иногда более интенсивной. Влияние тиреоидина проявляется сразу после введения его и достигает максимума через 10—12 минут после введения (De Bettencourt).

Тиреоглобулин усиливает секреторную реакцию слюнной железы на раздражение барабанной струны (Кронтовский).

Тиреоидный гормон сенсibiliзирует и симпатическую нервную систему. Так, тироксин повышает электровозбудимость симпатической иннервации зрачка (Herzfeldt). Кровяное давление от адреналина повышается сильнее, если животному был предварительно введен экстракт щитовидной железы (Kraus, Friedenthal, Asher, Rodt, Flack, Santenoise). На ухе, изолированном от тироксинизированного кролика, адреналин вызывает большее сжатие сосудов, чем на ухе, изолированном от контрольного кролика (Малов, Asher, Оно). После обработки тиреоидным экстрактом бычья артерия сильнее сокращается от адреналина (Оно). Тироксин усиливает реакцию кишки и матки на адреналин (Kalnins).

Избытком тиреоидного гормона в крови гипертиреозидизи-

рованных больных определяется реакция возбуждения и сенсibilизации симпатической иннервации, вызываемая сывороткой таких больных. Так, сыворотка гипертиреозизированных больных вызывает сокращение изолированной матки и сенсibilизацию ее к адреналину (Kubozono).

Щитовидная железа не только оказывает влияние на нервную систему, но и сама оказывается под влиянием нервной системы. Щитовидная железа содержит много нервных волокон. Нервные клетки в щитовидной железе не обнаружены. Многочисленные безмякотные нервные волокна соединяют протоплазму эпителия со стенками капилляров, так что органические нервы оказываются неотделимыми от сосудистых. Удивительно, что при таком обильном развитии периферической нервной сети в щитовидной железе нет ганглиозных клеток, что делает вероятным предположение о непосредственном подчинении щитовидной железы нервным центрам, без нервной автономии и без аксонных интрамуральных рефлексов (Sunder-Plassmann). В щитовидной железе от больных базедовой болезнью Sunder-Plassmann совсем не нашел нервной сети. Данные эти настолько неожиданны, что сам автор их не утверждает, что нервной сети в такой железе нет, но осторожно говорит только, что он ее не видел. С целью исследовать значение иннервации для структуры щитовидной железы Боровский производил ауто-трансплантацию у крысенышей и крольчат и исследовал судьбу нервных элементов в трансплантате. „При ауто-трансплантации щитовидной железы у крыс и кроликов распад ее „старого“ нервного аппарата начинается через 4 дня и заканчивается к 21 дню после пересадки. Регенерация нервных волокон пересаженной щитовидной железы начинается через 15 дней и заканчивается к 1,5 месяцам после трансплантации. Нервный аппарат трансплантированной и прижившей щитовидной железы не отличается от этого же аппарата нормальной непересаженной железы соответствующего животного“. „Если щитовидная железа не приживается, то одновременно с распадом ее „старого“ нервного аппарата происходит врастание нового, во много раз более бурное, чем регенерация нервных волокон в условиях приживания трансплантата, однако, эти молодые врастающие волокна тут же гибнут около сосудов и в капсулярной междольковой соединительной ткани, обычно не достигая до междольковых промежутков. Указанная бурная регенерация (с одновременным распадом) нервных волокон, врастающих в неприживающиеся железы, обычно резко выражена уже к 10 дню после трансплантации, в то время как в условиях приживания регенерация ясно отмечается лишь через 21

день. Нервный аппарат пересаженной железы в стадии ее рассасывания оказывается очень „живучим“ и распадается частью одновременно, частью же после распада ее паренхимы“ (Боровский).

Раздражение парасимпатической нервной системы, повидимому, усиливает функцию щитовидной железы. Так, после раздражения блуждающего нерва в щитовидной железе, особенно после раздражения его малыми дозами эзерина, в крови обнаруживается какое-то вещество, укорачивающее хронаксию *gyrus sygmoideus* (Bernier, Santenoise, Varé, Verdier). Однако, эти косвенные данные опровергаются другими, свидетельствующими скорее о торможении тиреоидной секреции в условии раздражения блуждающего нерва. Так, фармакологические раздражители автономной нервной системы, как пилокарпин, холин, наперстянка, вызывают уменьшение содержания иода в крови (Feil, Sturm). От атропина иодемия заметно увеличивается. Петрова не видела изменения ни иодемии, ни морфологической структуры щитовидной железы от однократного введения атропина. Но от длительного введения больших количеств атропина содержание иода в щитовидной железе уменьшается. Однако, вряд ли такое уменьшение содержания иода можно считать результатом нервного воздействия на секрецию. Скорее это результат общей атропиновой интоксикации, так как щитовидная железа у таких животных приходит в состояние значительной дегенерации с проращением ее волокнистой соединительной тканью.

Экстирпация шейных узлов не вызывает морфологических изменений в щитовидной железе (Vogt, Aron). Однако, дальнейшее исследование показало, что экстирпация верхних шейных узлов отражается на структуре и функции щитовидной железы. В первые дни после удаления обоих верхних шейных симпатических узлов щитовидная железа кролика приходит в состояние повышенной активности. Коллоид резорбируется. Эпителий принимает цилиндрическую форму. Но, начиная с третьего дня после экстирпации шейных узлов, щитовидная железа принимает вид коллоидного зоба. Эпителий уплощается. Коллоид становится густым и накапливается в избытке. Исчезают вакуоли резорбции (Florentin, Fontain, Hennequin). Asher приводит косвенное доказательство симпатического влияния на секреторную активность щитовидной железы. В качестве показателя степени активности железы Asher испытывал теплообразование в печени и выделение индигокармина, введенного животному в мышцы. После симпатической денервации щитовидной железы температура печени понижается, и выделение индиго-

кармина замедляется, т. е. стимуляция печени со стороны щитовидной железы ослабевает. Таким образом, симпатическая денервация щитовидной железы ведет к ослаблению ее функции. После перерезки шейного симпатического нерва щитовидная железа принимает вид железы в покое. После односторонней десимпатизации щитовидная железа соответственной стороны теряет часть своего иода. Эпителий в ней уплощается (Андреев, Молодаев). На основании признания симпатического нерва стимулирующим секреторную активность щитовидной железы, были сделаны попытки лечить гипертиреозидизм симпатикотомией. Успешные случаи такого лечения описаны Jonesco, Stari, Abadi. Иногда известного успокоения избыточной активности щитовидной железы удается добиться применением эрготамина—средства, угнетающего симпатическую нервную систему. Однако, в этих случаях не исключена возможность не подавления избыточной активности щитовидной железы с угнетением симпатической нервной системы, но простого выключения симптомов раздражения симпатической нервной системы, всегда сопровождающих гипертиреозидизм и дистиреозидизм.

Фарадическое раздражение симпатического нерва на шее приводит щитовидную железу в более активное состояние. Ben-ishi-Hasawa при фарадизации шейного симпатического нерва наблюдал возникновение отрицательного потенциала в железе по отношению к коже. Отрицательный потенциал устанавливается и при раздражении чревного нерва электричеством и при раздражении симпатической нервной системы адреналином. Автор называет свои кривые электротиреограммами и считает, по аналогии с мышцами, с нервами и с другими железами, возникновение отрицательного потенциала показателем функциональной активности.

Саппон описал периодическое усиление секреции щитовидной железы при кратковременном раздражении симпатических нервов. При длительном раздражении ему удавалось приводить кошек в состояние гипертиреозидизма с тахикардией, с усилением перистальтики, с экзофтальмией, с трофическими изменениями волос. В расчете на стойкое раздражение симпатического нерва Саппон вшивал *pervus phrepticus* в периферический конец перерезанного симпатического нерва. У 4 кошек из 6, у которых успешно была сделана такая операция, через полгода развилось состояние гипертиреозидизма с нервным возбуждением, с усилением основного обмена, с тахикардией, с расширением зрачков, с потерей шерсти. После тиреоидектомии одной такой кошки явления гипертиреозидизма прекратились. Тонких, повторив эти опыты на собаке, наблюдал в случаях срастания центральных концов

диафрагмальных нервов с периферическими концами перерезанных симпатических нервов возникновение ряда симптомов, свидетельствующих о раздражении щитовидной железы или о раздражении симпатической нервной системы—повышение газообмена, экзофтальмию и расширение зрачков. Часть симптомов исчезла после перерезки сросшихся симпатического и диафрагмального нервов, часть—после экстирпации щитовидной железы. Из этих опытов автор делает справедливый вывод, впрочем не требующий сшивания симпатического и диафрагмального нервов, что „для понимания некоторых форм базедовой болезни необходимо считаться с возможностью повышенной функции симпатической нервной системы“.

Некоторые явления раздражения щитовидной железы наблюдаются при раздражении симпатической нервной системы адреналином. Так, повторное введение адреналина свинке вызывает гиперплазию щитовидной железы (Вернаро). В щитовидной железе и в крови кролика после введения адреналина увеличивается содержание иода (Петрова). У собак введение адреналина вызывает повышение иодемии на 200%. Зависимость этой реакции на адреналин от щитовидной железы доказывается опытами с экстирпацией и реимплантацией щитовидной железы. Иодемической реакции на адреналин не бывает у тиреоидектомированных животных. Она снова возвращается после пересадки тиреоидектомированному животному щитовидной железы (Mislowitzer, Nissen, Stanoyevitch). Адреналин увеличивает иодемию у человека нормального и микседематозного (Schittenhelm, Eisler).

Таким образом, создается впечатление, как будто хорошо обоснованное опытами с выключением симпатической иннервации и опытами с электрическим и фарадическим раздражением симпатической нервной системы, что симпатический нерв есть секреторный нерв для щитовидной железы. Однако, с таким выводом приходится быть осторожным, так как имеется и ряд отрицательных данных, говорящих об индифферентности симпатической иннервации для щитовидной железы. Таково, например, упомянутое отсутствие морфологических изменений щитовидной железы после экстирпации симпатических шейных узлов, указанное Fogt'ом и Aron'ом. Весьма интересный опыт Cannon'a многим другим исследователям не удавался. Кролики после сшивания симпатического нерва с диафрагмальным жили 12—175 дней без симптомов гипертиреозидизма (Troell). Кошки после такого сшивания были прослежены до года. Явлений гипертиреозидизма у них не было (Burget). В описанных опытах Тонких большинство явлений относилось к явлениям раздражения не столько щитовидной железы, сколько симпатической нервной системы.

Симпатическое раздражение не делает мышей более устойчивыми к ацетонитрилу, что должно было бы быть, если бы щитовидная железа была в состоянии повышенной активности (Red Hunt). Щитовидная железа в условии раздражения симпатической нервной системы не приобретает большей активности по отношению к метаморфозу головастиков (Cahn). В крови, оттекающей от щитовидной железы животного с раздраженной симпатической нервной системой, не обнаружено тиреоглобулина (Carlson, Schulhoff). У животного от раздражения симпатической нервной системы не возникает гипертиреозидизм (Marine).

Центрогенное нарушение функции щитовидной железы

Предположение о возможности центрогенного характера гипертиреозидизма и базедовой болезни было высказано еще Charcot и Marie. Charcot рассматривал базедову болезнь, как невроз, развивающийся на основе наследственной неполноценности нервной системы. Oppenheim считал базедовизм не столько болезнью внутренней секреции, сколько заболеванием вегетативной нервной системы. Cassier признал базедовизм вазомоторно-трофическим неврозом. Период признания базедовой болезни заболеванием нервной системы сменился признанием ее чисто эндокринным заболеванием — именно гиперфункцией и дисфункцией щитовидной железы. Эта точка зрения была выдвинута и настойчиво защищаема Möbius'ом. Сначала эта теория не была принята. Главным аргументом против нее выставлялось то, что в ряде случаев клинически типичной базедовой болезни в щитовидной железе не оказалось никаких морфологических изменений, которые позволили бы признать гиперфункцию щитовидной железы. Однако, в дальнейшем теория эндокринного происхождения базедовой болезни все больше захватывала господствующее положение. Так было до относительно недавнего времени, когда интерес клиницистов снова стало привлекать значение нервных расстройств в генезе гипертиреозидизма и базедовой болезни. В монографии, опубликованной в 1917 г., Chvostek писал, что одного нарушения функции щитовидной железы недостаточно для понимания сущности базедовой болезни, что в развитии заболевания несомненно принимает участие вегетативная нервная система. Morawitz сделал полный возврат к теории Charcot, признав первичным в базедовизме заболевание нервной системы. Sauerbruch высказал сомнение относительно доминирующего значения расстройства функции щитовидной железы. Schittenhelm особое значение в развитии базедовой болезни приписывает межмозговому мозгу с его вегетативными

центрами. Соматические функции, нарушающиеся при гипертиреозе и при базедовой болезни, — функции, регулируемые вегетативной нервной системой.

Известно довольно много случаев, в которых первые проявления гиперфункции и дисфункции щитовидной железы появились после травмы центральной нервной системы. Geyer собрал много случаев базедовизма, когда начало заболевания совпало с психической травмой. Базедовизм бывает спутником или последствием энцефалита (Risak, Hoff, Gentzen, Klemm). Известны случаи гипертиреозидизма, начавшиеся после повреждения межуточного мозга окисью углерода (Falta, Raab, Voss, Eppinger, Radder). Gauger описал случай интермиттирующего базедовизма с повторной травмой черепа в анамнезе, с дальнейшим развитием классической картины базедовизма. В мозге погибших от гипертиреозидизма обнаруживаются кровоизлияния, дегенерация нервных клеток и волокон, скопления лейкоцитов, очаги размягчения. Изменения эти локализируются, главным образом, в варолиевом мосту, в продолговатом мозге, в стенках четвертого желудочка, в вегетативных центрах основания мозга. Однако, обнаружения изменений в мозге недостаточно для признания их первичными, для признания их причиной заболевания. Они могут быть и следствием тиреоидной интоксикации. Так, экспериментальное отравление тироксином вызывает дегенеративные изменения в мозге, локализирующиеся главным образом, в межуточном, продолговатом, спинном мозге, редко — в коре головного мозга (Simchowicz).

Scharrer у животного и Gaupp у человека обнаружили в межуточном мозге, именно в *nucleus supraorbitalis* и *paraventricularis* особые клетки, отличные от ганглиозных и глиозных, содержащие по несколько ядер. В протоплазме — вакуоли, содержащие коллоид. Коллоид обнаруживается и между клетками. Клетки эти настолько похожи на железистые, что Gaupp все это образование назвал межуточно-мозговой железой. Коллоид обнаруживается в этих клетках постоянно, при разных состояниях щитовидной железы. Только при базедовизме он исчезает и из клеток и из межклеточных пространств. Однако, и это изменение, свойственное мозгу больных тяжелым базедовизмом, может быть следствием первичного нарушения функции щитовидной железы.

У человека давно подмечено непостоянство реактивности к тиреоидным препаратам. Некоторые органические заболевания нервной системы характеризуются особой резистентностью к тироксину. Идиоты, эпилептики, больные сифилисом мозга, энцефалитики к тиреоидному гормону значительно более резистентны, чем здоровые люди (Zehle, Falta, Högler).

Из всего приведенного материала о взаимоотношении щитовидной железы и нервной системы следуют: 1) несомненная реактивность нервной системы к тиреоидным воздействиям; 2) и несомненная реактивность щитовидной железы к нервным влияниям; 3) постоянство нервных симптомов при всяких нарушениях функции щитовидной железы — при гипофункции, при гиперфункции, при дисфункции; 4) возможность возникновения дисфункции щитовидной железы вследствие расстройства нервной системы.

Итак, кто же прав: Charcot с его нервной центрогенной теорией или Möbius с его эндокринной тиреогенной теорией? В настоящее время такой вопрос имеет интерес только по отношению к первичной причине, потому что уже в самом начале заболевания определяется роль и щитовидной железы и нервной системы. Как не бывает дистиреоза без участия щитовидной железы (иначе само слово „дистиреоз“ не имело бы смысла), так не бывает дистиреоза и без нарушения функции нервной системы. Однако, вряд ли целесообразно увлекаться первичной ролью нервной системы в этиологии дистиреозидизма. Среди массы больных нарушением функции щитовидной железы у меньшинства, если не в единичных случаях в анамнезе удаётся установить первичные нервные факторы. Например, из 205 дистиреозидных больных, наблюдаемых Schittenhelm'ом, только у 3 в анамнезе были психические заболевания и только у 7 — психический шок. Вероятно, если собрать такой же анамнез у 205 не больных базедовизмом, случаев психического шока окажется не меньше. Если признать обязательным настоящий центрогенный характер клинического дистиреозидизма, то придется его патогенетически отдифференцировать от гипертиреозидизма экспериментального, для чего нет никакого основания.

Влияние щитовидной железы на систему кровообращения

Длительная тиреоидная недостаточность тяжело отражается на состоянии и функции сердца. Вялая, слабо сокращающаяся сердечная мышца микседематика легко подвергается растяжению. Поэтому сердце у гипотиреоидных субъектов часто бывает увеличенным. Плохая приспособляемость такого сердца есть одна из причин легко наступающей декомпенсации кровообращения. В 1918 г. Zondek ввел термин „сердечная микседема“. Эта сердечная микседема выражается увеличением и отечностью сердца, брадикардией, вялостью сокращений, неправильностями электрокардиограммы. Assman описал микседематозное сердце, не реагирующее на препараты наперстянки и хорошо реагирующее на специфическое тирео-

идное лечение. Под перикардием микседематозного сердца часто собирается жидкость (Franco, Feasby, Marzullo). Ток крови у микседематиков замедлен (Bansi).

Тахикардия с увеличением минутного объема — постоянный спутник гипертиреозидизма и дистиреозидизма. После длительной гипергормонизации левый желудочек оказывается гипертрофированным, иногда растянутым. В сердечной мышце — бурая дегенерация. Изменения в сердце наступают отчасти от непосредственного влияния на него тироксина, отчасти от влияния измененного обмена веществ, отчасти от влияния импульсов со стороны возбужденной тироксином вегетативной нервной системы. Большинство исследователей рассматривает сердечные нарушения в виде тахикардии и аритмии при тиреотоксикозе, как побочное явление, связанное с изменением общего обмена. Многие отрицают существование специального „зоба сердца“. Schmidt и Hertzler считают, что нарушение деятельности сердца при клиническом тиреотоксикозе обусловливается не столько гипергормонизацией, сколько отравлением каким-то негормональным продуктом, образующимся в щитовидной железе. В экстракте токсического зоба эти авторы нашли какое-то соединение, содержащее иод и отличное от тироксина, вызывающее у тиреоидэктомированной крысы учащение биений сердца без усиления обмена. Однако, существует ли такое отличное от тироксина, содержащее иод соединение в токсическом зобе или нет, но обыкновенный тироксин, вводимый нормальному и тиреоидэктомированному животному и гипотиреозидным людям, вызывает постоянную тахикардию. В Америке и в Англии давно распространено лечение некоторых сердечных и сосудистых заболеваний и плохо компенсированных кардиопатий тиреоидектомией. Парциальная тиреоидектомия дает временный эффект.

Изменение ритма сердечных сокращений настолько отражает изменения функционального состояния, что Ravin пытается даже заменить учет ритма сердцебиения громоздкий и трудный анализ газового обмена в клинике. Ravin сопоставлял интенсивность газообмена с частотой пульса и чувствительностью к изменениям внешней температуры у 146 больных. При пульсе реже 96 ударов в минуту тиреотоксикоза почти наверное нет, и основной обмен определять не стоит. Если пульс не чаще 81, газообмен определять тем более не стоит, потому что тиреотоксикоз невероятен. Если пациент индифферентно относится к холоду и к теплу, тиреотоксикоз невероятен. Если больной тяготеет к теплу и жалуется, что у него стынут руки и ноги, тиреотоксикоза у него нет.

В случаях тяжелого тиреотоксикоза явления сердечной недостаточности с экстрасистолией, с аритмией, с изменением электрокардиограммы, иногда со стенокардическими явлениями, с тяжелой прекардиальной и загрудинной болью занимают центральное место в клинической картине и принимают угрожающий характер, вынуждая к операции тиреоидэктомии. В 13—14% случаев базедовизма наблюдается трепетание предсердий, иногда пароксизмального характера, иногда в виде постоянного нарушения ритма.

Сердце, изолированное от гипертиреозидизированного кролика, бьется чаще. В тканевой культуре сердце куриного эмбриона пульсирует от прибавления тироксина чаще. Оно начинает реагировать на тироксин раньше, чем дифференцируются его нервные элементы (Markovitz, Jater). Тироксинизация кролика до явлений интоксикации нарушает проводимость сердца, вызывает появление новых функциональных центров, являющихся точками, из которых исходят самостоятельные импульсы к сокращению. Тироксин, введенный в венечную артерию, влияет так же, как тироксин, введенный обычными путями. Он угнетает проводимость по предсердиям, проводимость между предсердиями и желудочками, вызывает возникновение новых функциональных центров, действующих независимо от синусового ритма (DeMoore). Левое ушко сердца гипертиреозидизированной свинки в половине случаев проявляет самостоятельный ритм и способность регулировать сокращение других отделов сердца. Такое ушко чувствительнее к адреналину, чем ушко сердца контрольной свинки (Kruta).

Помимо увеличения ударного объема и особенно минутного объема, для гипертиреозидного состояния характерны повышение систолического давления и ускорение тока крови. Ускорение периферического кровообращения впервые было доказано исследованиями изменения кожной температуры (Kirklin), потом — исследованиями отдачи тепла кожей, определяемой радиометром (Stewart, Evans). Количество крови, проходящей по кожным сосудам, увеличивается при гипертиреозидизме и уменьшается после субтотальной тиреоидэктомии у человека. Под влиянием тиреоидного гормона большое число капилляров кожи, обычно пребывающих в сомкнутом состоянии, раскрывается (Roberts, Griffith). Количество крови, проходящее по конечностям гипертиреозидных субъектов, даже при покое значительно увеличено. После частичной тиреоидэктомии таких больных скорость кровообращения в конечностях в течение двух месяцев после операции возвращается к норме. Скорость кровообращения возвращается после операции к нормальной скорости медленнее, чем частота и напряженность пульса (Fierst, Abramson).

При описании явлений гипотиреозидизма и атиреозидизма было упомянуто об отсутствии гиперглобулической реакции на понижение атмосферного давления и на понижения парциального давления кислорода, т. е. о несовершенстве мобилизации кровяного депо. Введение в кровь кролику тироксина вызывает быстрое увеличение числа эритроцитов (Danath, Mansfeld) и массы циркулирующей крови, главным образом, за счет увеличения массы эритроцитов (Kallos). Отсутствие этой гиперемической и гиперглобулической реакции у спелектомированных животных показывает, что механизм ее заключается в мобилизации под влиянием тиреоидного гормона селезеночного кровяного депо.

Повышение основного обмена и некоторые другие симптомы гипертиреозидизма—нередкие спутники гипертонической болезни и гипертонических состояний. У гипертоников нередко можно видеть морфологические черты гиперсекреции в щитовидной железе. Такие же морфологические признаки гиперсекреции щитовидной железы появляются у кролика после денервации каротидных синусов. Thomas обобщает эти наблюдения и утверждает, что все случаи повышения артериального давления сопровождаются гиперсекрецией щитовидной железы. Это мнение подтвердилось по отношению к эссенциальной гипертонии. При микроскопическом исследовании щитовидной железы от 84 эссенциальных гипертоников оказалось, что в железе мало коллоида, много компактных клеточных скоплений и довольно значительна интервезикулярная пролиферация. Эпителиальные клетки имеют вид клетки в состоянии усиленной секреторной активности. Соединительная ткань разрастается до возникновения интерстициального склероза. Общим видом своим щитовидная железа напоминает железу при базедовизме. Но в щитовидной железе от гипертоников почечных везикулы растянуты скопившимся в них коллоидом, эпителий уплощен, компактных клеточных скоплений и мелких везикул мало. Таким образом, щитовидная железа почечных гипертоников имеет вид железы, функционирующей вяло. Склероз в ней выражен слабо или совсем не выражен (Bastenie).

При эссенциальной гипертонии нередко бывает повышение основного обмена, и при гипертиреозидизме нередко бывает повышение систолического давления. Многие исследователи отмечают „тиреоидный элемент“ в гипертонии (Riesman, Galavardin, Plummer, Mannaberg). Parkinson и Hoyle признали даже существование специальной „тиреотоксической гипертонии“. И гипертония и гипертиреозидизм бывают чаще у женщин, чем у мужчин, чаще всего в возрасте от 40 до 60 лет. Оба состояния изменяются в зависимости от эмоций, от пертурбаций, связанных с половыми железами, как поло-

вое созревание, беременность, наступление климактерия. Burger и Möbius обвиняли щитовидную железу в гипертонии на основании увеличения содержания иода в крови гипертоников. На основании наблюдения над 61 случаем гипертиреозидизма и над 96 случаями гипертонии, на основании наличия у всех этих больных сходных нервно-железистых пертурбаций, Robinson признал эти два патологических состояния связанными между собой. Однако, вряд ли целесообразно спешить с такими обобщениями. Артериальное давление при гипертиреозидизме повышается часто, но не постоянно. Kausch находил кровяное давление повышенным только у половины гипертиреозидных субъектов. Falta, Goodal, Dalmady, Leinder, Bigler, Chvostek находили артериальное давление при гипертиреозидизме даже низким. Артериальное давление у гипертиреозидных больных с их выраженной неустойчивостью вегетативной нервной системы, в частности сосудистой иннервации часто повышается, но часто и понижается и еще чаще, особенно у больных в состоянии относительного покоя, оказывается нормальным. Симптомы гипертиреозидизма могут быть у гипертонических больных. Но часто их не бывает. По всей вероятности, эссенциальная гипертония и гипертиреозидизм—состояния, патогенетически разные, но заболевания, иногда имеющие сходные симптомы.

Щитовидная железа и защитные реакции организма

Тиреоидная недостаточность сопровождается понижением титра комплемента и натуральных иммунтел в сыворотке животного. Так, у кролика тиреоидэктомия вызывает уменьшение комплементарной активности сыворотки. Гипертиреозидизация, наоборот, сопровождается повышением комплементарного титра (Karnick, Core). Удаление щитовидной железы вызывает частичную потерю гемолитического и бактерицидного свойства у кролика и у собаки. Особенно заметно понижение бактерицидности. У тиреоидэктомированного животного сыворотка в 10 раз менее бактерицидна, чем у нормального (Fasin). Marbé определял опсоническую способность сыворотки по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*, к *Bacterium coli* и к стафилококку. Исследование сыворотки кролика и собаки в разные сроки после тиреоидэктомии—от 2 до 25 дней—показало прогрессивное угнетение опсонической способности сыворотки. Сыворотка тиреоидэктомированного животного не усиливает фагоцитоза и неживых объектов—зерен крахмала, частиц туши (Marbé). Данные эти подтверждены Masuno, Fleischmann'ом, Bierstein'ом, Rabinovitch'ем, Abe. Наоборот, энтеральное и парентеральное введение

тиреоидных препаратов усиливает опсоническое свойство сыворотки (Marbé, Malvoz, Fassin). Особенно выражено влияние тиреоидных препаратов на опсоническое свойство сыворотки в условии, когда это свойство угнетено, благодаря недостаточности щитовидной железы, т. е. особенно выражено влияние тиреоидных препаратов на опсоническое свойство сыворотки тиреоидэктомированного животного.

Фагоцитарная активность лейкоцитов крови после тиреоидэктомии уменьшается. Если свинке в брюшную полость ввести какой-нибудь стерильный раствор, возникает асептический перитонит с экссудацией в полость и с эмиграцией лейкоцитов. Если при наличии такого перитонита ввести в брюшную полость какую-нибудь взвесь,—взвесь туши или чужеродных кровяных телец,—лейкоциты экссудата проявляют фагоцитарную активность по отношению к введенной суспензии и поглощают введенные частицы. У животного тиреоидэктомированного такое поглощение идет в 7—8 раз слабее, чем у контрольного (Asher). Влияние тиреоидизации на фагоцитарную активность лейкоцитов противоположно влиянию тиреоидэктомии, т. е. тиреоидизация способствует усилению фагоцитарной способности лейкоцитов. Особенно выражено это влияние тиреоидных препаратов у тиреоидэктомированного животного, т. е. на фоне тиреогенного угнетения спонтанного фагоцитоза. Однако, гипертиреоидизация до развития интоксикации, наоборот, угнетает фагоцитарную активность лейкоцитов крови и брюшного экссудата. У человека и микседема и тиреотоксикоз в равной мере ограничивают фагоцитарную активность.

Заметного изменения устойчивости к бактериальным токсинам и к некоторым ядам тиреоидэктомия, повидимому, не вызывает. Так, по данным Lerda и Diez'a, у свинок нормальных и тиреоидэктомированных при введении столбнячного и дифтерийного токсинов, стрихнина и кофеина интоксикация и смерть наступают от одинаковых доз отравляющих веществ. Только в состоянии терминальной кахексии тиреоидэктомированные животные проявляют большую чувствительность к дифтерийному токсину (Haussay, Sordelli). Locattello сообщил об увеличении толерантности к дифтерийному токсину у двух тиреоидэктомированных собак. Однако, материал его слишком невелик, чтобы на основании его делать какой бы то ни было вывод, тем более, что тиреоидэктомированные свинки и кролики в руках этого же автора оказались не менее и не более резистентными к дифтерийному токсину, чем нормальные животные. Тиреоидэктомированным животным свойственна большая толерантность или вернее меньшая реактивность к таким нервным агентам, как стрихнин, хлорал-

гидрат, гистамин, адреналин, пилокарпин, никотин, атропин (Sechi, Spinelli). Это и понятно, потому что нервная система тиреоидектомированного животного находится в угнетенном и гипореактивном состоянии. С этой точки зрения понятна и особенная реактивность ко многим нервным ядам гипертиреоидизированных животных и гипертиреоидных больных.

Форштер в 1939 г. написал, что „тироксин, введенный мышам под кожу до и после дизентерийного токсина оказывает неблагоприятное действие на течение и исход дизентерийной интоксикации“. Однако, дальше тот же автор пишет, даже не меняя строчки и не подчеркивая противоречия: „Кролики, обработанные тиреоидином подкожно до и после введения дизентерийного токсина, проявляют к нему большую резистентность, чем контрольные кролики. Кролики, обработанные тиреоидином внутривенно до и во время иммунизации дизентерийной вакциной, дают большее нарастание агглютининов, чем контрольные. Кролики, обработанные тиреоидином внутривенно и иммунизированные дизентерийным анатоксином, оказываются более резистентными к 2 DLM и 5 DLM дизентерийного токсина, чем контрольные: в сыворотке их обнаружено большее содержание антител, чем в сыворотке контрольного кролика. В зависимости от способа введения тиреоидина кроликам, зараженным оспенной вакциной, можно усилить или ослабить течение инфекции. Так, при внутривенном введении тиреоидина инфекция развивается благоприятнее, но разрешается медленнее, по сравнению с контрольной группой. При подкожном введении тиреоидина наблюдаются обратные отношения: инфекция развивается тяжелее, но протекает и заканчивается быстрее“.

Из приведенной цитаты оказывается, что, во-первых, мыши и кролики реагируют на введение тиреоидного гормона противоположно в проявлении толерантности к дизентерийной интоксикации; во-вторых, кролики проявляют противоположную реакцию на ввешное и подкожное введение тиреоидного гормона. Чем это объясняется, из изложения автора остается непонятным.

Глузман, испытывая способность кроликов и собак к образованию антител против холерного вибриона, брюшнотифозной палочки и против чужеродных эритроцитов, пришел к выводу, что „по способности продуцировать иммунотела тиреоидектомированные животные не отличаются от здоровых“. Однако, по данным Бочкарева и Чернозатонской, тиреоидектомия вызывает задержку и несовершенство выработки иммунтел при искусственной иммунизации, что кажется более вероятным, если принять во внимание угнетенное и нередко дегенеративное состояние физиологической системы

соединительной ткани в организме с дефектной щитовидной железой.

Данных о чувствительности тиреоидектомированных животных к экспериментальной инфекции немного. Тиреоидектомия не меняет восприимчивости кур к заражению *spirocheta galinarum*. Длительность инфекции и образование антител к спирохете у контрольных и у тиреоидектомированных куриц одинаковы (Launoy, Lévy, Brühl). Сыворотка зараженных тиреоидектомированных куриц после выздоровления также пригодна для пассивной иммунизации против спирохет, как и сыворотка контрольных, перенесших инфекцию куриц. Но по отношению к дизентерийной бактерии (штамм Shiga) резистентность кроликов после тиреоидектомии оказалась увеличенной. По данным Melnik'a, из 9 тиреоидектомированных кроликов 4 выжили после введения 2 см^3 бульонной культуры дизентерийной палочки, тогда как контрольные кролики, зараженные так же, погибли все. Однако, данных этих слишком мало для заключения о действительном повышении резистентности к дизентерийной бактерии в отсутствии щитовидной железы. „Важность этих фактов требует дальнейших подтверждений, так как ни в одном из сообщений нет достаточной экспериментальной очевидности для твердых заключений. В лучшем случае данные позволяют предполагать“ (Perla and Marmorston).

Тиреоидная недостаточность предрасполагает к туберкулезу, что Richardière наблюдал в эксперименте, Charrin — в клинике. При экспериментальном заражении свинки туберкулезом в щитовидной железе наблюдается гиперпластическая реакция (Bezanson, Jong). Тиреоидизация продляет срок жизни зараженной туберкулезом свинки (Uhlmann). Вероятно, и по отношению к реакции на туберкулезное заражение разгадку влияния щитовидной железы должно искать во влиянии ее на физиологическую систему соединительной ткани с вялой, подавленной реактивностью на фоне тиреоидной недостаточности и в оживлении реактивности физиологической системы соединительной ткани под влиянием тиреоидного гормона. In vitro щитовидная железа не уменьшает вирулентности туберкулезной культуры (Glocyne). Таким образом, влияние щитовидной железы на туберкулезную инфекцию в тех случаях, когда оно проявляется, обуславливается не уменьшением вирулентности бактерии, но увеличением сопротивляемости зараженного организма. С точки зрения значения щитовидной железы для мезенхимальной реакции, решающей исход заражения, весьма интересны данные Степанова. Введенное кролику стрептококка вызывает смертельное общее заражение без

местной воспалительной реакции. Гипертиреозидизация кролика способствует локализации стрептококковой инфекции с развитием местного несмертельного рожистого воспаления. Без гипертиреозидизации реактивность соединительной ткани оказывается недостаточной для ограничения заражения местным очагом. В условии же гипертиреозидизации такая реакция становится возможной.

Непосредственное влияние тиреоидного гормона на микроорганизмы неопределенно. Вероятно, оно или индивидуально для каждого вида микроорганизмов, или различно в зависимости от применяемой концентрации гормона и от времени экспозиции. Например, Parhon и Savini описали задержку роста сибиреязвенной палочки в присутствии тиреоидного экстракта, прибавленного к среде культивирования. Наоборот, Имшенецкий приписывает тиреоидину стимулирующее влияние на рост дрожжей и сапрофитных бактерий.

Значение щитовидной железы для реакции анафилаксии

Многочисленные и довольно согласные данные показали, что тиреоидэктомизированная свинка теряет способность сенсibilizироваться чужеродным белком. Если сенсibilизация производится после удаления щитовидной железы, вторичное введение антигена не вызывает анафилактического шока (Képinov, Lanzenberg, Savini, Pistocci). Если между тиреоидектомией и первым введением антигена проходит мало времени, сенсibilизация удается, и разрешающее введение вызывает анафилактический шок, но с меньшим постоянством и с меньшим числом смертельного исхода, чем у свинок с интактной щитовидной железой. Если же сенсibilизация начинается до операции удаления щитовидной железы, анафилактический шок после вторичного введения антигена обыкновенно возникает, но проходит менее тяжело. Для иллюстрации этих соотношений можно привести данные Houssay'я и Sordelli, полученные на свинках. Тиреоидэктомия за 9—16 дней до сенсibilизации, второе введение антигена через 12 дней после первого, — все животные выжили, кроме одного. Из свинок, у которых сенсibilизация была произведена до тиреоидэктомии, погибли две трети. Свинок, сенсibilизированные и неоперированные, после разрешающего введения антигена погибли все. Значительно ослабляет способность к сенсibilизации и к анафилаксии денервация щитовидной железы (Garrelon, Santenoise), связанная с ограничением секреторной активности. Houssay и Sordelli, потом Eickhoff сделали предположение, что отсутствие или значительное смягчение явлений анафилактического шока

у тиреоидектомированных свинок зависит от потери способности или от недостаточной способности их к выработке антител. Это предположение становится еще более вероятным, если учесть, что пассивная сенсibilизация, т. е. сенсibilизация, не требующая самостоятельной выработки антител, обеспечивает тиреоидектомированным свинкам анафилактический шок, сходный с шоком у контрольных свинок. Если тиреоидектомированную свинку кормить щитовидной железой или вводить ей тиреоидные препараты, сенсibilизация и шок после второго введения антигена проходят, как у контрольных свинок. Гипертиреоидизация нормальных животных, повидимому, на развитии сенсibilизации и шока не отражается. Так, Sestini наблюдал отягчение симптомов анафилаксии у гипертиреоидизированных животных лишь в единичных случаях. У большинства его животных разницы с контрольными не было.

Данные, полученные на кроликах, не так согласны, как данные, полученные на свинках. Так, по данным Houssay'я и Sordelli, тиреоидектомия не отражается на сенсibilизации и на развитии анафилактического шока у кроликов. По данным De Velé, шока у кролика не бывает, если сенсibilизация производится через 2—20 дней после тиреоидектомии. Merlini удалял щитовидную железу у кролика за месяц до сенсibilизации. Второе введение антигена не вызывало шока. Если же тиреоидектомия произведена у уже сенсibilизированного животного, шок наступает так же, как при интактной щитовидной железе (Re). Тиреоидизация возвращает тиреоидектомированному кролику чувствительность к анафилаксии. Но тиреоидизация нормального кролика влияет на сенсibilизацию неопределенно, повидимому, совсем не влияет или влияет очень мало.

По данным Гордиенко и Старосветской, местная сосудистая анафилактическая реакция после тиреоидектомии не меняется. „Удаление щитовидной железы у кроликов до сенсibilизации не изменяет чувствительности сосудов к пропусканию через них антигена. Между интенсивностью реакции сосудов на пропускание антигена и общим анафилактическим шоком нет никакой зависимости. Перенесение анафилактического шока—смертельного или легкого—не влияет на чувствительность сосудов к антигену“. Несколько неожиданно звучит последняя фраза. Разве возможен шок без сосудистой реакции? И неужели смерть животного после анафилактического шока может не отразиться на чувствительности его сосудов к чему бы то ни было, в том числе и к антигену? И разве можно говорить о „перенесении смертельного шока“?

У тиреоидэктомированного кролика при повторном введении антигена феномен Arthus'a не возникает или возникает очень слабо (Сиротинин, Pennati, Kauffmann, Вороньянская). Тиреоидэктомия ослабляет аллергическую реакцию в суставах (Генес, Динерштейн).

Таким образом, несмотря на некоторые противоречия, создается впечатление, что нормально функционирующая щитовидная железа создает условия как бы готовности к анафилактическим и аллергическим реакциям. В отсутствии щитовидной железы на фоне общего угнетения обмена оказывается угнетенною и нормальная реактивность соединительной ткани.

Поскольку функциональное состояние физиологической системы соединительной ткани связано с функциональным состоянием щитовидной железы, а priori можно ожидать влияния щитовидной железы на возникновение и распространение в организме раковой опухоли. Связь злокачественного роста с состоянием щитовидной железы выражается повышением восприимчивости к раку при тиреоидной недостаточности. Как показала статистика Америки, Англии и Швейцарии, заболеваемость раком в районах эндемического зоба выше, чем в районах, свободных от зоба. Korenchevsky описал склонность к пролиферации опухолевого типа у собак после удаления щитовидной железы. Интересно, что не только гипофункция щитовидной железы способствует развитию „предракового состояния“, но и предраковое состояние связано со вторичным ограничением функции щитовидной железы. Тироксинизация мышей значительно задерживает у них рост ракового трансплантата (Weichardt). В клинике сочетание гипертиреозидизма и рака бывает очень редко (Opitz), если, конечно, раковому превращению не подвергается сама щитовидная железа. Fränkel считает даже, что раздражением щитовидной железы иррадиацией можно вылечить рак. Hermann описал случай обратного развития рака молочной железы после кастрации и применения тиреоидных препаратов. В дальнейшем Baud описал еще 15 подобных случаев.

Судьба тиреоидного гормона в организме

Тироксин, введенный в вену, некоторое время циркулирует в крови, потом постепенно фиксируется тканями, подвергается в них обработке и выделяется отчасти в виде тироксина, но в большей части в виде органических и неорганических соединений иода. Испытание разных тканей после введения животному тироксина по влиянию их на метаморфоз аксолотлей показало, что среди органов гипотиреозидизированной курицы сильнее всех стимулирует метаморфоз, т. е.

содержит больше всего гормона, печень. Несколько меньше, но все-таки порядочное количество гормона фиксирует почка. В поджелудочной железе, в селезенке, в головном мозге, в яичнике гормон собирается в небольшом количестве. В мышцах, в зубной железе и в подкожной жировой ткани его почти нет (Завадовский). В печени гормон быстро подвергается частичному разрушению. Неразрушенная часть выводится желчью. Вероятно, этими разрушением и выделением желчью объясняются отрицательные данные, полученные Abelin'ом при поисках в печени ввеновведенного гормона. Abelin не нашел избытка введенного тироксина ни в печени, ни в легких, ни в селезенке, ни в почке, ни в головном мозге. Печень быстро выделяет и тироксин и продукты превращения его в желчь. Так, после ввеного введения кролику тироксин обнаруживается в печени на 49—63% в виде нетироксинных соединений иода и на 31—57% в виде еще интактного тироксина (Elmer, Luczynski). После введения тироксина собаке 43% тироксинного иода обнаруживаются в желчи (Kendall). Печень крысы захватывает введенный тироксин и в течение 6 часов половину захваченного тироксина выделяет в желчь (Krauer). Почками интактный тироксин выделяется в очень небольшом количестве. Но избыток иода, освободившийся при распаде тироксина, выделяется, как уже было упомянуто, всеми органами, выделяющими воду, в том числе и почками. По данным Eisler'a и Schittenhelm'a, у человека судьба ввеновведенного тироксина не зависит от состояния щитовидной железы. Продукты распада тироксина выделяются одинаково быстро и в одинаковом количестве. Так, нормальные люди после ввеного введения тироксина выделяют 75% введенного им иода, микседематики—73%, гипертиреотики—81%. Разница заключается не в количестве выделенного иода, но в пути его выделения. У здоровых и гипертиреоидных людей тироксинный иод выделяется главным образом в желчь, из желчи попадает в кишечник и им выделяется. При этом небольшая часть выделяется почками. У микседематиков тироксинный иод выделяется главным образом, если не исключительно, почками.

Избыток гормона, прежде чем быть выведенным из организма, каким-то путем в организме нейтрализуется. В ряде случаев, при попытке гормонального лечения введение даже большого количества тиреоидных препаратов не вызывает обменных реакций, которые должны были бы быть, если бы введенный в организм тироксин сохранял свою активность. Иногда желаемое влияние гормона у больного получается, но на короткое время. Дальше эффект прекращается, несмотря на продолжающееся введение. Получается впечатле-

ние, что или гормон разрушается в организме, или в организме имеются какие-то условия, препятствующие его влиянию. В поисках таких условий обнаружено, что многие вещества препятствуют проявлению влияния тиреоидного гормона, или обладают так называемым „антитиреоидным свойством“. Стимулирующее влияние тироксина на газообмен ограничивается одновременным введением линолевой кислоты и олеиновокислого натрия. Сравнение антитиреоидного влияния линоленовой, линолеиновой и олеиновой кислот показало, что антитиреоидное влияние не зависит от числа и положения ненасыщенных связей. Линолеиновая кислота с ее тремя ненасыщенными связями менее активна, чем линоленовая с ее двумя ненасыщенными связями. Возможно, что разница влияния зависит от того, что линолеиновая кислота хуже всасывается и быстрее подвергается деструкции, чем линоленовая. Антитиреоидное влияние жирных кислот усиливается при введении их в виде этиловых эфиров.

Холестерин нейтрализует метаморфозирующее влияние тироксина, ограничивает влияние его на рост, ограничивает влияние его на чувствительность к низкому давлению кислорода. Липоиды пищи—яичный желток, оливковое масло, рыбий жир—смягчают явления тиреоидной интоксикации у крыс (Anselmino, Hoffmann, Abelin). Babo, Lovas, Bach и Neufeld экстрагировали из поджелудочной железы какое-то вещество, ограничивающее реакции на тироксин, и назвали его ретардином. Что-то, препятствующее реакции на тироксин, содержится в безбелковом и обезжиренном остатке сыворотки. Антитиреоидное влияние свойственно и целой сыворотке. Некоторые исследователи антитиреоидному веществу приписывали белковую, другие—липоидную природу. По данным Saegesser'a, это вещество переходит в эфирно-спиртовой экстракт. Fellingner и Schleisinger пишут о нем, как об „aetherlöslichen antithyroidalen Schutzstoffen“. Другие исследователи считают защитное вещество белком или чем-то, связанным с белком. Так, Blum выделил из крови защитное соединение в виде белка. По данным Grüber'a и Gesner'a, защитное вещество не растворяется ни в спирте, ни в эфире. Оно или само является белком, или связано с белком, так как выпадает в осадок при осаждении белков и из раствора не диализирует. Больше всего антитиреоидного вещества выпадает при осаждении эйглобулиновой фракции сывороточного белка. По данным Piccardo и Rotter'a, это есть вещество типа преципитинов. Оно содержится в крови здоровых людей и накапливается в крови при микседеме и при гипотиреозе. Эти наблюдения привели авторов даже к гипотезе, что эндемический зоб не есть первичная недостаточ-

ность щитовидной железы, но порча ее вследствие накопления защитных против щитовидной железы соединений в крови.

Антитиреоидное свойство присуще сыворотке нормальных людей и животных. Оно усиливается при разных формах недостаточности щитовидной железы и ослабевает при развитии гиперфункции ее. Антитиреоидное вещество сыворотки тиреоидэктомированных животных препятствует развитию ряда реакций, вызываемых тиреоидным гормоном. Спонтанный метаморфоз можно задержать введением разных белков, особенно введением „антитиреоидина“ (Gessner, Grüber). Сыворотка здорового человека тормозит спонтанный метаморфоз головастика. Но сыворотка гипотиреоидных больных тормозит его сильнее (Saegesser). Сыворотка гипертиреоидных больных тормозящего влияния на спонтанный метаморфоз не оказывает (Blum). Антитиреоидное вещество останавливает метаморфоз головастика, аксолотлей и саламандр, спровоцированный тиреоидными препаратами (Белкин).

Антитиреоидное вещество сыворотки ограничивает обменные реакции на тиреоидные препараты. Так, после предварительного введения антитиреоидного вещества тироксин не вызывает усиления газообмена, ни потери печеночного гликогена, ни кетонемии у крыс (Anselmino, Hoffmann). Раньше было упомянуто, что гипертиреоидизированное животное характеризуется особенной чувствительностью к недостатку кислорода. Сыворотка кретинов с атрофированною щитовидной железой, наоборот, уменьшает чувствительность крысы к недостатку кислорода (Hega, Branovsky). Гипертиреоидизация увеличивает толерантность мышей к ацетонитрилу (реакция Red Hunt'a). Липоидный экстракт сыворотки, наоборот, увеличивает чувствительность мыши к ацетонитрилу. Летальные дозы ацетонитрила при введении его вместе с сывороточным липоидом уменьшаются (Fellinger, Hochstädt). Одно из проявлений тироксинного действия — уменьшение содержания липазы в сыворотке. Такое уменьшение титра серолипазы тироксин вызывает у кролика (Luke, Neufeld). Содержание серолипазы уменьшено при базедовизме (Bauer). Липоидный экстракт крови, приготовленный по рецепту Anselmino и Hoffmann'a, препятствует тироксинному уменьшению содержания липазы в крови. Такое же, только несколько более слабое действие оказывает обыкновенное оливковое масло (Bauer, Hoffmann, Minn).

На основании усиления антитиреоидного свойства сыворотки при недостаточности щитовидной железы были сделаны (Möbius и др.) попытки ввести такую сыворотку в ассортимент лечебных средств. Шерешевский написал по этому поводу: „Органотерапия находит большое применение при лечении

базедовой болезни, и в этом отношении прежде всего надо указать на антитиреоидин (или антитиреоокрин), т. е. препарат, который получается из сыворотки животных, лишенных щитовидной железы. Такие животные, как известно, заболевают микседемой в силу того, что щитовидная железа выключена из организма и не препятствует уже накоплению в организме животного тех продуктов, которые в нормальном состоянии „нейтрализуются“ продуктами щитовидной железы. Предполагая, что эти продукты содержатся, между прочим, и в крови животного, стали вводить *per os* сыворотку их больным базедовой болезнью в расчете на то, что эти накопившиеся у таких животных вещества будут тоже нейтрализовать в свою очередь избыточно образующиеся вещества щитовидной железы у базедовиков“.

Автор не сообщает, какие именно продукты обмена в норме нейтрализует щитовидная железа. Повидимому, это вещество мелкомолекулярное, не подверженное действию пищеварительных ферментов, потому что оно всасывается из кишечника после приема антитиреоидина *per os*. Если под словами „вещества щитовидной железы“ автор подразумевает тиреоидный гормон, то антитиреоидин должен вступать с ним в какую-то химическую реакцию. Почему же этот антитиреоидин препятствует гипофизарной стимуляции щитовидной железы? На что же он действует—на тиреоидный ли гормон, или на гипофизарный гормон, или на щитовидную железу, не позволяя ей приходить в состояние избыточной активности, или на периферические исполнительные органы, не позволяя им реагировать на тиреоидный гормон? Если антитиреоидин влияет на щитовидную железу или на периферические ткани, то „нейтрализация“—едва ли подходящее слово.

Антитиреоидное вещество не только препятствует реакции организма на тиреоидный гормон, но и препятствует реакции щитовидной железы на гипофизарную стимуляцию. При введении гипофизарного гормона вместе с антитиреоидным веществом в щитовидной железе не бывает тех морфологических изменений, которые обычно наступают после введения одного гипофизарного тиреотропного гормона. На основании этих данных, Herald пришел к выводу, что нормальная сыворотка нейтрализует гипофизарный гормон, сыворотка больного базедовой болезнью—нет. Что же такое этот антитиреоидин, если он нейтрализует гипофизарный гормон, и почему он в таком случае антитиреоидин, а не антигипофизин? И почему он в таком случае препятствует реакции на тиреоидный гормон, введенный извне, т. е. препятствует реакции, в которой щитовидная железа и гипофиз не принимают никакого участия? Eitel называет эту способность антитиреотропным защитным

свойством крови — antithyreotrope Schutzkraft des Blutes. Повидимому, этот автор имеет в виду тот же антитиреоидин, который многократно описывался другими, поскольку он написал, что это свойство крови систематически исследовалось только при базедовизме и при зобе. Исследование этого свойства у 24 здоровых взрослых людей, у 11 здоровых детей, у 12 больных хирургическими инфекциями, у 4 больных хирургическим туберкулезом, у 6 больных легочным туберкулезом, у 4 больных базедовизмом, у 2 больных простым зобом, у 2 больных опухолью гипофиза и у 28 больных раком было проделано Eitel'ем. Результат, полученный на щитовидной железе свинки, которой вводился гипофизарный тиреотропный гормон вместе с сывороткой испытуемых лиц, показал, что наличие антитиреоидного вещества, повидимому, не связано с заболеванием ни щитовидной железы, ни гипофиза. В противоположность общему утверждению о наличии антитиреоидного вещества в сыворотке здоровых людей, автор антитиреотропное свойство обнаружил только у 25% здоровых людей. Часто оно обнаруживается у больных раком — в 60,71%. Антитиреотропное свойство обнаруживается при хирургической инфекции. У большинства здоровых, у больных легочным туберкулезом, зобом, опухолью гипофиза антитиреотропного свойства в сыворотке обнаружено не было.

Механизм этого антитиреотропного или защитного действия вообще не ясен. Антитиреотропное вещество может влиять на щитовидную железу, ограничивая ее активность; или на периферическую ткань, ограничивая ее чувствительность, ее реактивность к тиреоидному гормону; или на самый гормон, связывая его химически. Ни одно из этих предположений не имеет достаточного подтверждения. Впрочем, как-будто ни один из исследователей, оперировавших с антитиреоидным веществом, не пытался так ставить вопрос для выяснения механизма и природы его действия. Если допустить первое предположение, т. е. тормозящее влияние на щитовидную железу, то почему антитиреоидный гормон ограничивает или исключает реакцию на готовый, вводимый извне гормон? Если допустить второе предположение, об ограничении реактивности исполнительных органов к тиреоидному гормону, то почему оно препятствует гипофизарной стимуляции щитовидной железы, т. е. реакции не на тиреоидный, а на гипофизарный гормон? Если оно связывает или нейтрализует тиреоидный гормон, то почему в химическую реакцию с гормоном вступают столь разнообразные соединения, как витамин А, липоиды, жирные кислоты, белки, продукты распада белков, эфиры жирных кислот, катехин? И почему химическое связывание тиреоидного гормона мешает щитовидной железе реагировать на

гипофизарную стимуляцию? Попытка отождествить антитиреоидное вещество с настоящим антигормоном, с антителом, подобным иммунному антителу, совершенно не выдерживает сопоставления с фактами. Во-первых, тироксин не антигенен. Во-вторых, многочисленные наблюдения показывают, что наибольшая антитиреоидная активность свойственна сыворотке микседематиков, кретинов, атиреоитиков. Из сыворотки тиреоидектомированных животных был даже приготовлен специальный антитиреоидин, применявшийся в клинике при гипертиреозидизме. Почему же в организме, лишенном щитовидной железы, антитиреоидные антитела вырабатываются особенно интенсивно, несмотря на отсутствие антигена, больше того — парадоксально именно вследствие отсутствия этого потенциального антигена? И наоборот, в сыворотках гипертиреозидных больных и гипертиреозидизированных животных этого вещества или очень мало, или совсем нет. Почему антитиреоидное вещество, если оно есть антитело, не вырабатывается именно в условиях избытка антигена? Кроме того, против отождествления этого вещества с антителом, в частности с преципитином, говорят, во-первых, сохранение его активности при энтеральном введении, во-вторых, защитное влияние более простых соединений, вроде олеината натрия, или нейтрального триглицерида.

Регуляция функции щитовидной железы

Регуляция функции щитовидной железы осуществляется при помощи ряда механизмов. Во-первых, щитовидная железа подчинена влияниям нервной системы. Во-вторых, секреторная активность щитовидной железы связана с деятельностью некоторых желез внутренней секреции. В-третьих, деятельность ее зависит от некоторых экзогенных факторов. В-четвертых, функция ее, как и функция многих других органов, регулируется аутокаталитически.

О значении **нервной системы** в регуляции функции щитовидной железы см. раздел о взаимоотношении щитовидной железы и нервной системы.

Влияние желез внутренней секреции на щитовидную железу

Некоторые изменения в состоянии щитовидной железы наступают после эпинефректомии. У животных, переживших эпинефректомия, щитовидная железа оказывается гипертрофированной. Она теряет значительную часть коллоида (Fsuji). Verzar пишет, что эпинефректомия усиливает функцию щитовидной железы. „Удаление надпочечников сопровождается

в течение первых 4—8 дней возбуждением щитовидной железы, а потом ее дегенерацией" (Рохлина). Однако, усиление функции щитовидной железы при недостаточности надпочечников противоречит данным той же Рохлиной о состоянии щитовидной железы у крыс в парабиозе. При парабиозе нормальной крысы с эпинефректомированной щитовидной железой проявляет большую активность. Но парабиоз нормальной крысы с эпинефректомированной обеспечивает последней некоторое количество надпочечникового гормона. Отчего же, если эпинефректомия усиливает функцию щитовидной железы, а кортикальные препараты угнетают ее, снабжение кортикальным гормоном эпинефректомированной крысы приводит ее щитовидную железу в состояние повышенной активности? На основании данных эпинефректомии и трансплантации должно было бы быть наоборот. Несмотря на это, Рохлина пишет, что „имплантация коры надпочечника тормозит щитовидную железу вплоть до ее атрофии“.

Bastenie и Maas наблюдали некоторые признаки гиперсекреции щитовидной железы в виде пролиферации эпителия и рассасывания коллоида у свинки после эпинефректомии. У собаки эпинефректомия не вызывает изменения в состоянии щитовидной железы. Экстирпация щитовидной железы вызывает дегенеративные процессы в коре надпочечника. Однако, данные в этой области весьма разноречивы. Так, по данным Herring'a, тиреоидектомия вызывает уменьшение веса надпочечниковой коры, по данным Carlson'a, наоборот, увеличение веса в 2—3 раза. Zwemer считает, что тиреоидектомия может быть причиной гипертрофии, но не гиперфункции коры надпочечника. Кедровский и Бирюков описали дегенеративное состояние коры надпочечника после тиреоидектомии. В руках Hospins'a тиреоидектомия 18 поросят не вызвала никакого изменения в состоянии коры надпочечников.

Итак, все возможные варианты в качестве реакции на тиреоидектомию налицо: отсутствие изменения, гипертрофия, атрофия, дегенерация, гиперсекреция. Не имеют ли эти результаты случайного характера?

В некоторых проявлениях влияние щитовидной железы и коры надпочечника противоположно. Тиреоидектомированные кошки дольше переживают эпинефректомию, чем контрольные. Так, эпинефректомия в два приема вызывает у кошки смерть в среднем через 53 часа после второй операции. Тиреоидектомия удлиняет средний срок переживания до 200 часов, максимальный—до 22 дней. Наоборот, введение тироксина в промежутке между удалениями первого и второго надпочечников сокращает средний срок выжи-

вания до 18 часов (Рохлина). Тиреоидизация усиливает обезвоживание и потерю солей эпинефректомированным животным. Вероятно, в этом заключается одна из причин ускорения гибели эпинефректомированного животного в условиях тиреоидизации. Один из препаратов коры надпочечника — кортин — препятствует потере воды при гипертиреоидизации (Oehme). Кормление корой надпочечника задерживает потерю воды, вызванную тиреоидизацией (Shinole, Cameron, Thaddea). Обмен, угнетенный вследствие тиреоидэктомии, усиливается от кортина (Webster, Swingle, Pfiffner). Приведя несколько довольно противоречивых данных о взаимоотношении реакции на гормон щитовидной железы и на гормон коры надпочечника, Verzár резюмирует эти данные (приводя их без всякой критики и без подчеркивания) так: „Как будто столь запутанные отношения между передней долей гипофиза, щитовидной железой и гипертрофией коры надпочечника можно, с моей точки зрения, понять так: всякое повышение обмена веществ повышает потребность в кортине. Поэтому кора надпочечника гипертрофируется компенсаторно после экстирпации второго надпочечника, поэтому она функционально увеличивается при мышечной работе, при недостатке кислорода и витамина В. Так же действует повышение обмена от дачи тироксина и от стимуляции инкретии щитовидной железы тиреотропным гормоном. Действие не прямо, но идет через повышение обмена. Раздражитель для этой гипертрофии — продукты обмена“.

Однако, даже из немногих приведенных данных об изменении состояния коры надпочечника в зависимости от различного состояния щитовидной железы и об изменении состояния щитовидной железы в зависимости от состояния коры надпочечника видно, что эти данные совершенно не укладываются в рамки, предполагаемые Verzár'ом. Существуют ли закономерные изменения в коре надпочечника и в щитовидной железе, или описываемые изменения имеют характер случайный, характер совпадения, или они развиваются независимо от тех воздействий, которым они приписываются?

На основании гиперпластической реакции щитовидной железы, наблюдаемой после эпинефректомии, может создаваться представление об антагонистическом взаимоотношении между корой надпочечника и щитовидной железой. Однако, такое заключение было бы поверхностным и неосторожным. Действительно, в ряде проявлений функция коры надпочечника с ее гормоном, способствующим анаболической фазе обмена, и функция щитовидной железы с ее гормоном, стимулирующим катаболическую, окислительную фазу обмена,

могут показаться противоположными. Однако, противоположность действия никак нельзя отождествлять с антагонизмом. Скорее всего оба гормона действуют независимо один от другого. Действительно, изменение состояния одной железы влечет за собой изменение состояния и другой. Но это действие далеко не избирательно. Изменение состояния коры надпочечника значительно сильнее отражается на состоянии мышц, печени, нервной системы, чем на функции щитовидной железы. И наоборот, изменения состояния щитовидной железы значительно сильнее отражаются на функции соединительной ткани, нервной системы, той же печени, чем на состоянии надпочечника. Явления недостаточности надпочечника совсем не похожи на гипертиреозидизм и явления микседемы совсем не похожи на гиперсюррениализм. Поэтому говорить об антагонизме между интерреналовой тканью и тиреоидной тканью нет никакого основания, как нет никакого основания говорить, например, об антагонизме между щитовидной железой и инсулярным аппаратом поджелудочной железы с их химически разными гормонами, разными точками приложения и разными и независимыми механизмами действия.

Взаимоотношение функции щитовидной железы и **островковой ткани поджелудочной железы** неспецифично. Гипертиреозидизация агравирует симптомы панкреатического диабета. Однако, это скорее является следствием суммирования двух неблагоприятных воздействий, независимо от непосредственного взаимоотношения этих двух желез внутренней секреции. Тиреоидэктомия не препятствует развитию панкреатического диабета (Allen, Wolfson, Iriart). Если тиреоидэктомия произведена задолго до депанкреатизации, развитие диабета принимает несколько более вялый, растянутый характер. Иногда недостаточность щитовидной железы ограничивает или снимает диабетическую гликозурию (Fridmann, Gotesmann). Несмотря на противоположный в некоторых пунктах эффект, который вызывают инсулин и тироксин, несмотря на изменения реактивности на инсулин в условии гипертиреозидизации и гипертиреозидизма, несмотря на изменение реактивности на тироксин на фоне недостаточности поджелудочной железы, нет никакого основания приписывать этим двум самостоятельным эндокринным железам с различным механизмом действия, с разными точками приложения их гормонов антагонистическое взаимоотношение, вопреки попыткам Falta, Rudiger'a, Epinger'a.

Состояние и функция щитовидной железы находятся в определенной зависимости от **гипофиза**. Вряд ли гипофиз оказывает на щитовидную железу избирательное влияние. Но он есть источник ростового гормона, необходимого

для нормального развития и для поддержания способности к морфологической и химической регенерации во всех органах, в том числе и в щитовидной железе. Поэтому недостаток и особенно отсутствие гипотизарного гормона приводят щитовидную железу в состояние атрофии и бездействия. Поэтому избыток гипотизарного гормона приводит щитовидную железу в состояние временных гипертрофии и гиперфункции.

Полная гипотизектомия и удаление только передней доли гипотиза вызывают прогрессивную атрофию щитовидной железы (Livon, Peyron, Asceli, Mazzocco). У гипотизектомизированной собаки тиреоидный эпителий уплощается (Vasal, Sachi, Grove, Cushing, Homans, Aschner, Sweet). Число клеток уменьшается, так как часть их подвергается десквамации и разрушению, что не компенсируется образованием новых клеток. Везикулы растягиваются коллоидом, который, как всегда при застое его, становится более плотным, лишенным вакуол и более или менее базофильным. Иногда растяжение коллоидом столь велико, что атрофированные, истонченные перегородки между везикулами разрываются с образованием крупных полостей непрерывной формы. Атрофия щитовидной железы вследствие гипотизектомии описана у собаки, у кролика (Kusinoki), у крысы (Smith), у курицы (Mitchell), у лягушки (Adler, Allen, Smith, Magdalena).

Если у гипотизектомизированного животного—у собаки, у крысы, у лягушки—добавочно произвести частичную тиреоидектомию, в оставшейся тиреоидной ткани регенерация не наступает (Smith, Haussay, Biasotti). У животных с интактным гипотизом в оставшемся после парциальной тиреоидектомии куске щитовидной железы эпителий принимает вытянутую цилиндрическую форму,—вид энергично функционирующего эпителия. Коллоид разжижается и вакуолизируется. Многие эпителиальные клетки делятся. В остатке щитовидной железы гипотизектомизированного животного коллоид остается густым и невакуолизированным. Фигур деления нет. Эпителий сохраняет плоскую форму (Magdalena).

От введения некоторых гипотизарных препаратов щитовидная железа приходит в состояние гиперплазии и повышенной секреторной активности. Коллоид ее разжижается, вакуолизируется, рассасывается. Благодаря быстрому выделению коллоида, общий размер железы, несмотря на микроскопически ясную гипертрофическую реакцию, иногда даже уменьшается. Выбрасывание коллоида обуславливает значительную потерю щитовидной железой иода. Например, у собаки в щитовидной железе, пребывающей в относительном покое, содержатся в среднем 12,98 мг⁰/₀ иода, в условии гипотизарной стимуляции—только 1,33 мг⁰/₀ (Löser).

Эпителий становится кубическим и цилиндрическим, более базофильным и вакуолизированным. В протоплазме образуется зернистость, после выделения которой остаются вакуоли. Ядро становится рыхлым. Эпителий размножается и гипертрофируется столь энергично, что, несмотря на выделение коллоида, вся железа в большинстве случаев увеличивается. Масса эпителия при энергичной стимуляции у утки увеличивается в 20 раз, по сравнению с массой его в покое (Stockaert). Общим видом щитовидная железа, стимулированная гипофизарным гормоном, становится похожей на железу при базедовой болезни (Stockaert, Foster). Весьма реактивна к гипофизарному стимулирующему влиянию щитовидная железа свинки (Aron). Реакция начинается очень быстро — через 30 минут после введения тиреотропного, или тиреостимулирующего препарата (Okkels). Она проходит несколько фаз, что особенно отчетливо для наблюдения у свинки самца. Реакция начинается с резорбции коллоида, с просачивания его через базальную часть клеток. Полная экскреция, по сравнению с резорбцией, запаздывает. Если гипофизарная стимуляция недостаточно энергична для полной реакции или если стимуляция искусственно подавлена, вся реакция ограничивается усилением резорбции коллоида. В этом периоде, благодаря резорбции, клетки набухают и увеличиваются размером. Но они еще сохраняют кубическую форму. Протоплазма в части клеток, обращенной к просвету везикула, вакуолизируется. В это время эпителиальная клетка имеет вид клетки скорее экскретирующей, чем секретирующей. Дальше вакуоли увеличиваются и смещаются к основанию клетки, принимающей вытянутую форму. Эта вторая фаза, когда размер клетки превышает размер ее в покое, но уступает размеру ее в фазе резорбции, длится несколько дольше, чем предыдущая фаза. Эпителий энергично делится митотично и amitotично. В начале реакции деление совершается почти исключительно amitotично. Постепенно прямое деление вытесняется непрямым. В результате прямого деления иногда образуются многоядерные элементы. Но в большинстве случаев и прямое деление ядра завершается полным делением клетки. Amitotическое деление не является показателем ни дегенеративного состояния, ни старения тиреоидного эпителия. После вторичного введения гипофизарного гормона морфологическая реакция щитовидной железы та же, что и после первого введения, но она менее выражена и более коротка (Алешин).

Для испытания тиреотропности гипофизарных препаратов чаще всего применяются свинки, так как щитовидная железа у них, достаточно чувствительная к гипофизарному воздей-

ствию, реагирует быстро и определенно. Щитовидная железа птиц тоже весьма чувствительна к гипофизарной стимуляции. Кроме того, она является удобным объектом для экспериментирования, так как структура ее постоянна и в отдельных частях однообразна. Как и у млекопитающих, щитовидная железа у цыпленка реагирует на гипофизарную стимуляцию увеличением веса, переходом эпителия в вытянутую, цилиндрическую форму и резорбцией коллоида. Тиреоидный эпителий у цыпленка от имплантации гипофиза увеличивается в высоту вдвое, по сравнению с размером в щитовидной железе в покое. Изменение формы эпителия — реакция более чувствительная, чем ускорение резорбции коллоида (Adams, Beeman). Так же реагирует на гипофизарную стимуляцию щитовидная железа утки (Schockaert) и воробья (Küchler, Krätzig). Железа лягушки под влиянием гипофизарных препаратов приходит в активное состояние. У черепахи под влиянием введения гипофизарного тиреостимулирующего экстракта эпителий усиленно размножается и вытягивается в длину. Полость везикула уменьшается, благодаря рассасыванию коллоида, и частично заполняется размножающимися и укрупняющимися эпителиальными клетками (Evans, Hegre). У лягушки от введения тиреотропных гипофизарных препаратов в щитовидной железе возникают те же проявления активации, что и у теплокровных, развивающиеся однако более медленно: увеличение числа клеток, вытягивание эпителия в высоту, разрыхление хроматина в ядре, многочисленное расположение эпителиальных элементов, рассасывание коллоида (Ats, Láncoz).

Онтогенетически чувствительность щитовидной железы к гипофизарной стимуляции определяется рано. Щитовидная железа зародыша свинки реагирует на тиреотропное вещество, как железа взрослой свинки. Только для вызывания этой реакции препарат надо вводить прямо в плод, так как гормон не проходит через плаценту и не всасывается из амниотической жидкости (Aron). Однако, у эмбрионов кроликов щитовидная железа реагирует на введение тиреотропного гормона матери. В щитовидной железе плода наступают обычные явления раздражения с увеличением массы эпителия, с ускорением митотического деления, с ускорением образования везикул. Коллоид разжижается и уходит из везикул. Тиреотропный гипофизарный гормон стимулирует и эмбриональную щитовидную железу у крысы, тогда как у крысы взрослой щитовидная железа к гипофизарной стимуляции довольно резистентна (Тереза). Возможно, что эта относительная рефрактерность крысиной щитовидной железы к вводимому извне тиреотропному гормону связана с высо-

кой тиреотропной активностью собственного гипофиза крысы.

Влияние гипофизарного гормона на щитовидную железу осуществляется путем непосредственного контакта, повидимому, без участия нервной системы, так как эта реакция происходит *in vitro*. Срезы щитовидной железы после пребывания в аппарате Варбурга в среде, не содержащей гипофизарного гормона, не изменяются морфологически. В срезах, изолированных в среде, содержащей гипофизарный гормон, обнаруживаются исчезновение из везикул коллоида, вытягивание эпителия, смещение ядра к основанию клетки (Eitel, Krebs, Löser).

Тиреотропный гормон не только вызывает щитовидную железу к гипертрофии, но и препятствует развитию атрофических изменений в ней, наступающих в результате повторного введения тироксина (Aron).

Единицей тиреотропного гормона считается то минимальное количество препарата, которое вызывает гиперсекреторную реакцию в щитовидной железе свинки. В гипофизе человека содержатся 5—30 единиц тиреотропного гормона (Müller, Eiffel, Löser), в гипофизе быка—43 единицы (Schoedel), в гипофизе кошки—8—10 единиц (Schnittenhelm, Eisler). Содержание его увеличивается после кастрации, уменьшается при адипозо-генитальной дистрофии. Некоторое количество тиреотропного гормона обнаруживается в крови и в моче (Aron). Образование тиреотропного гормона тормозится экспериментальной гипертиреозидизацией и усиливается при гипотиреозидизме (Aron). При базедовизме образование тиреотропного гормона тоже уменьшается. Так, моча гипертиреозидных больных не вызывает реакции в щитовидной железе собаки (Krogh, Okkels). У больных микседемой тиреотропное свойство мочи, наоборот, увеличено. Образование тиреотропного гормона ограничивается от введения иода, диодтирозина (Abelin, Wegelin), овариального гормона. Оно ограничивается после перерезки симпатического нерва на шее (Aron).

При более или менее длительном воздействии избытком тиреотропного гормона щитовидная железа теряет реактивность к нему. Loeb объясняет наступающую после повторного введения тиреостимулина рефрактерность к нему тормозящим влиянием циркулирующего в избытке в крови тиреозидного гормона. Действительно, тироксин как-то мешает влиянию тиреостимулина на щитовидную железу: гипофизарный тиреотропный препарат, введенный вместе с тироксином, действует слабее (Loeb, Aron, Klein, Paal, Löser, Eitel, Kuschinsky, Schneider, Widmann). „Опыт позволяет думать, что инъекция тиреотропного агента гипофиза быка крысам

вызывает ослабление активности тиреотропной функции гипофиза экспериментальных животных" (М. Завадовский, Воробьев). „Опыт показал, что в результате кормления препаратом щитовидной железы крыс самцов щитовидные железы подопытных крыс падают в весе, и функция их понижается. Ослабление функции собственных желез стоит в зависимости от понижения тиреотропной функции гипофиза под влиянием препарата щитовидной железы. Материалы эти свидетельствуют о том, что взаимодействие между гипофизом и щитовидной железой подчиняется принципу взаимного противоречивого (+) воздействия" (М. Завадовский, Воробьев). По мнению Kuschinsk'ого, тироксин тормозит выделение из гипофиза тиреостимулина. Однако, помимо того, тироксин препятствует и самой реакции щитовидной железы, независимо от влияния его на гипофиз, так как у гипофизэктомированного животного, т. е. в условии, когда торможение гипофиза не может иметь значения, введение тиреотропного гормона тоже завершается рефрактерностью к нему щитовидной железы (Löser). Loeb и Schneider даже обнаружили в крови животных, ставших рефрактерными к тиреостимулирующему гипофизарному влиянию, какое-то вещество, нейтрализующее тиреостимулин. Сыворотка животного, которому повторно вводился тиреостимулин, даже сама понижает основной обмен. Такое свойство сыворотки, обусловленное неизвестными ее изменениями, было приписано наличию в ней „анти tireотропного гормона". Неизвестно, где образуется этот „анти tireотропный гормон"—не в гипофизе (Anderson, Collip, Löser), не в щитовидной железе (Eitel, Löser), не в надпочечнике и не в яичнике (Löser, Skowen). Впрочем, почему бы этому „анти tireотропному гормону", если он вообще образуется, образоваться в надпочечнике или в яичнике? Какое отношение могут иметь эти железы к рефрактерности щитовидной железы к гипофизарному влиянию?

„Анти tireотропный гормон" обнаруживается в крови лошади, овцы, собаки, свиньи, кролика, крысы. Кровь нормальных людей и животных в небольшой степени тормозит действие тиреотропного гормона. В крови тиреоидэктомированных животных этого свойства нет. Но и в крови гипертиреоидных больных его тоже нет. Reforzo - Membrives (1943) в поисках причины развивающейся резистентности к стимулирующему влиянию гипофиза пошел еще дальше. По его данным, гипофиз под влиянием избытка тиреоидного гормона не только прекращает свою стимулирующую деятельность, но приобретает способность тормозить щитовидную железу, вызывать уменьшение ее веса и уплощение ее эпителия.

Гипофиз обыкновенной крысы, пересаженный свинке, увеличивает вес щитовидной железы на 35% и приводит ее в состояние гиперфункции. Окислительная способность такой стимулированной щитовидной железы увеличивается на 28%. Основной обмен свинки увеличивается на 9—25%. Но если крысу тиреоидэктомировать и кормить тиреоидными препаратами, то пересадка ее гипофиза вызывает уменьшение веса щитовидной железы свинки на 20%, уменьшение высоты тиреоидного эпителия на 26%, понижение основного обмена на 23—48% и ограничение окислительной активности щитовидной железы на 23%. Из этих данных автор их делает вывод, что кормление щитовидной железой придает гипофизу способность угнетать щитовидную железу.

Период стимуляции, потом период потери реактивности к стимулирующему гипофизарному влиянию сменяются в условии продолжительной гипофизарной гипергормонизации периодом истощения щитовидной железы, периодом токсического влияния на щитовидную железу избытка гипофизарного гормона. Тиреоидный эпителий уплощается, вакуолизируется, иногда перерождается жирно и десквамируется. Нередко межвезикулярные перегородки разрываются.

Стимуляция щитовидной железы к гиперфункции и гиперплазии в целом организме выражается явлениями гипертиреозидизма с его ростовым эффектом, с его типичными изменениями обмена веществ, с его токсическим эффектом. Например, у малокровных людей тиреотропный гормон, как и тиреоидный гормон, вызывает оживление кроветворения с увеличением числа эритроцитов и содержания гемоглобина, с ретикулоцитозом. У здоровых людей качественно эта реакция та же, но количественно она более слабо выражена (Barengo).

Наиболее типичное проявление усиления тиреоидной секреции—повышение основного обмена. Такое повышение, как правило, наступает у нормальных животных от введения гипофизарного тиреостимулирующего гормона. У тиреоидэктомированных животных повышения газообмена от тиреоидного гормона не наблюдается, или оно наблюдается в слабой степени—под непосредственным влиянием гипофизарного гормона на тканевое окисление, не связанным с влиянием на щитовидную железу. У взрослой *bufo arenarum*, у которой щитовидная железа не имеет значения для окислений, тиреотропный гипофизарный препарат почти не вызывает усиления дыхания (Artundo, Solari).

Повышение обмена под влиянием тиреостимулина по времени соответствует состоянию набухания щитовидной железы. В тиреоидном эпителии при этом накапливается

в избытке оксидазная зернистость. Сначала она остается в клетках, потом переходит в везикулы и исчезает по мере рассасывания коллоида (Okkels).

У крысы гипофизарный тиреотропный гормон вызывает уменьшение содержания гликогена в печени и накопление кетоновых тел в крови. У тиреоидектомированных крыс эти изменения выражены слабо или не выражены вовсе.

У собаки под влиянием тиреотропного гормона содержание иода в крови увеличивается. У тиреоидектомированных собак (Haussay, Biasotti, Mozzocco) и у тиреоидектомированных свинок (Closs, Loeb, Mackay) такого увеличения нет.

Чувствительность животного к недостатку кислорода, как было написано раньше, определяется состоянием щитовидной железы. Тиреоидектомированное животное легче переносит и легче приспособляется к низкому давлению кислорода, чем животное нормальное (Streuli). Наоборот, гипертиреодизированное животное хуже приспособляется к недостатку кислорода и скорее гибнет от кислородного голодания (Cao). Чувствительность к недостатку кислорода увеличивается в условиях гипофизарной стимуляции щитовидной железы. Но животное тиреоидектомированное и обработанное гипофизарным экстрактом проявляет к недостатку кислорода такую же низкую чувствительность, как животное тиреоидектомированное без применения экстракта (Haussay, Rietti).

Одним из биологических тестов активности щитовидной железы является чувствительность мышей к ацетонитрилу (реакция Red Hunt'а). Тироксин защищает мышь от токсического влияния ацетонитрила. Эта реакция специфична для щитовидной железы (Trendelenburg, Bergmann, Komigama, Heffner, Straub). После введения гипофизарного тиреостимулина мышь переносит без проявления отравления такие количества ацетонитрила, от которых нормальная мышь гибнет. Так же действует имплантация гипофиза. Участие щитовидной железы в этой реакции на гипофизарный гормон ясно из того, что у тиреоидектомированного животного чувствительность к ацетонитрилу от введения гипофизарных препаратов и от трансплантации гипофиза не меняется.

Тиреотропный гипофизарный гормон усиливает выведение из организма воды и хлористого натрия.

Содержание витамина С в надпочечнике от введения гипофизарного тиреостимулина уменьшается, как от тиреоидной гипергормонизации.

Явления тиреотоксикоза, вызванные избытком тиреотропного гормона, временны, так как довольно быстро щитовидная железа приходит в состояние рефрактерности к гипофизарной стимуляции. Как и усиление обмена, явления возбуж-

дения нервной системы с расширением зрачков, непостоянством сосудистого тонуса, тахикардией, экзофтальмией проходят по прошествии некоторого времени, несмотря на продолжающееся введение тиреостимулина. Однако, среди явлений, вызываемых введением тиреотропного препарата, некоторые не связаны с непосредственной реакцией щитовидной железы, но определяются влиянием гипофизарного гормона на периферические ткани без вмешательства щитовидной железы. „Из числа отмеченных при подкожном введении передней доли гипофиза явлений, возбуждение, расширение зрачков, жажду, тахикардию нужно отнести целиком за счет повышения функции щитовидной железы, повышение же обмена—лишь отчасти“ (Тонких). В виду довольно быстро наступающей рефрактерности щитовидной железы к гипофизарной стимуляции, в виду возможного истощения ее после повторного введения тиреостимулина, вряд ли целесообразно рассматривать, как делают некоторые современные эндокринологи, клинические гипертиреозидизм и дистиреозидизм, как результат первичной гиперфункции гипофиза. Так же вряд ли целесообразно микседему рассматривать, как результат первичного гипопитуитаризма. Попытка лечить микседематиков гипофизарным тиреотропным гормоном Schittenhelm'у и Eisler'у не дала никакого успеха. Основным обмен у больных оставался низким. Иодемия повышалась только на короткое время. Лечение микседематиков тиреоидными препаратами несравненно более успешно. Понятно, что способность стимулировать щитовидную железу не является исключительной привилегией гипофиза. Щитовидная железа—орган весьма чувствительный ко многим воздействиям—физиологическим, патологическим и искусственным. Например, Sturm описал „тиреотропное свойство“, вернее реакцию раздражения щитовидной железы на введение препаратов яичника, поджелудочной железы, селезенки, мозговой части надпочечника, полученных тем же способом, каким принято извлекать тиреостимулин из гипофиза. В яичнике этого вещества оказалось даже больше, чем в гипофизе.

Одним из внешних факторов, отражающихся на деятельности щитовидной железы, является температура среды жизни животного. Секреция щитовидной железы усиливается при охлаждении, когда возрастает потребность в образовании тепла, т.е. в повышении обмена. Гистологическое исследование щитовидной железы показывает усиление секреторной активности при пребывании животного в холодной атмосфере и ограничения секреторной активности при пребывании животного в атмосфере жаркой (Cramer). Реактивностью щитовидной железы на изменения внешней температуры

объясняется большая частота гипертиреоидных кризов при заболевании щитовидной железы у больных, живущих в местностях, которым свойственны резкие перемены температуры (Pederson).

Функция щитовидной железы регулируется и аутокаталитически.

Проф. Н. Б. МЕДВЕДЕВА
академик АН УССР

ПАРАЩИТОЗЫ

Симптомы паразитозов
Патологические изменения в
Некоторые виды паразитозов
Паразиты, вызывающие
Трофические нарушения при паразитозах
Некоторые факторы, влияющие на развитие
Попытки заместительной терапии паразитозов
Теория антитоксической функции печени
Регуляция секреторной функции печени
Влияние паразитозов на обмен веществ
Паразиты, вызывающие нарушения обмена веществ
Паразиты, вызывающие нарушения обмена веществ

данных кризе
живущих в ж
ны температу
и аутоката

Проф. Н. Б. МЕДВЕДЕВА
чл.-корресп. АН УССР

ГЛАВА ДВАДЦАТАЯ

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Структура парашитовидных желез.
Патологические изменения в парашитовидных железах.
Недостаточность парашитовидных желез.
Паратиреоидная недостаточность в клинике.
Трофические нарушения при гипофункции парашитовидных желез.
Некоторые факторы, влияющие на развитие паратиреопривной тетании.
Попытки заместительной терапии паратиреопривной тетании.
Теория антитоксической функции парашитовидных желез.
Регуляция секреторной деятельности парашитовидных желез.
Влияние парашитовидных желез на обмен.
Паратиреоидная интоксикация.
Гиперпаратиреоидизм у человека.

ПРАВИТЕЛЬСТВО

Структура парамитозоид

[illegible]

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Проф. Н. Б. Медведева

Структура парашитовидных желез

Первое систематическое описание анатомии и топографии парашитовидных желез принадлежит шведскому анатому Sandström'у и относится к 1880 г. Однако, это описание привлекло к себе внимание физиологов и эндокринологов значительно позже—после экспериментального исследования Gley'я, т. е. в 1891 г. Sandström описал парашитовидные железы, расположенные вне щитовидной железы, т. е. так называемые наружные парашитовидные железы. В 1893 г. Nicolas описал железистые образования, включенные в толщу щитовидной железы у летучей мыши. Несколько лет спустя Kohn нашел аналогичные эпителиальные скопления в толще щитовидной железы кошки и назвал их внутренними эпителиальными тельцами. В дальнейшем парашитовидные железы описывались у многих животных под разными названиями: щитовидные железки (Gley), эпителиальные тельца (Kohn), бранхиальные эпителиальные тельца (Verebely), бранхиальные железки (Verdun).

Почти всегда и у всех животных парашитовидные железы представляют собой множественные образования. Они обнаружены у всех позвоночных. Только у костистых рыб ни парашитовидные железы, ни их аналоги не обнаружены. У селахий это — маленькое скопление эпителиальных элементов, заключенное в толщу щитовидной железы, первый зачаток четвертого эпителиального тельца. У anurae парашитовидные железы обособляются уже в личинковом периоде, у urodelaе — только после метаморфоза. У головоастиков парашитовидные железы существуют во время существования жабр. Лягушка обладает двумя парами парашитовидных желез в виде маленьких округлых конгломератов эпителиальных клеток, лежащих около наружной яремной вены, изолированно от щитовидной, зобной и каротидной желез. У тритона парашитовидные железы особенно хорошо выражены в возрасте метаморфоза. У саламандры имеется одна пара пара-

щитовидных желез (Livini). Ящерица тоже имеет одну пару или даже одну непарную паращитовидную железу, расположенную справа непосредственно над сердцем (Cristiani). У *Uromastix acanthinures* парная паращитовидная железа лежит у первичной сонной артерии вдали от щитовидной железы (Viguiet). У африканской черепахи Doyon и Kareff описали парную паращитовидную железу по бокам зубной железы. У греческой черепахи—две пары паращитовидных желез: одна около зубной железы, другая—по бокам щитовидной железы (Aimé). У птиц паращитовидные железы расположены в непосредственной близости к щитовидной железе. У отдельных видов млекопитающих паращитовидные железы, число которых чаще всего равно четырем, располагаются частично в толще щитовидной железы. Вторая пара расположена иногда в непосредственной близости к щитовидной железе, на ее поверхности, в общей с ней капсуле. Но нередко эта вторая пара отодвигается на некоторое расстояние от щитовидной железы, так что при хирургическом ее удалении эта пара остается интактной. Такое расположение свойственно преимущественно травоядным животным. У человека чаще всего имеются четыре паращитовидные железы, но иногда и больше и меньше.

Помимо эпителиальных телец, расположенных в непосредственном соседстве с щитовидной железой—в толще ее или на ее поверхности—очень часто у животных, особенно у животных травоядных и всеядных, находятся добавочные паращитовидные железы. Так, добавочные скопления паратиреоидного эпителия обнаруживаются в перитрахеальной ткани, в средостении вблизи стенок аорты, около зубной железы или в толще ее. У человека добавочные паращитовидные железы—нередкое образование. Особенно часто они располагаются по ходу нижней тиреоидной артерии (Maranon). Иногда они обнаруживаются в зубной железе (Peperé), иногда в виде узелков вокруг блуждающего нерва (Askanazy).

Гистологически паращитовидная железа представляет компактное образование, в котором эпителиальные тяжи разделены сосудами и соединительнотканными прослойками. Расположение и характер этих соединительнотканых прослоек обуславливают типы структуры паращитовидной железы—компактный, ретикулярный и дольчатый (Sandström, Kohn). Каждое эпителиальное тельце одето собственной соединительнотканной капсулой—сначала очень тонкой, однако с возрастом приобретающей все большее развитие. От капсулы вместе с сосудами в глубину железы проходят соединительнотканые тяжи, тоже сначала очень тонкие и плохо выраженные, но с возрастом приобретающие все большее развитие и в старости подвергающиеся жирной инфильтрации.

Эпителиальные элементы паращитовидной железы—некрупные, светлые клетки, неправильно очерченные, иногда полигональные. Наиболее наружно расположенные клетки, т. е. клетки, находящиеся непосредственно под капсулой,—тесно лежащие, сжимающие одни других, темные клетки маргинального слоя Кohn'a, или палисадные клетки. Кнутри от этого слоя располагаются главные клетки. Между ними—единичные крупные сильно ацидофильные клетки—хромофильные элементы. Размер их соответствует двойному размеру главных клеток. В эмбриональном периоде и в первые годы жизни человека вся паращитовидная железа состоит из главных, или хромофобных клеток. Это—светлые клетки с небольшим количеством слабо окрашивающейся, почти гомогенной, часто вакуолизированной протоплазмы. Ядро такой клетки кругло или овально. Диаметр его—около 4 μ . Оно слабо окрашивается. Протоплазма хромофильных, или оксифильных клеток зерниста, ядро невелико, как бы сжато. Число их в отдельных паращитовидных железах весьма непостоянно. Иногда их совсем нет или почти нет. Природа и значение этих клеток невыяснены. Одни исследователи считают хромофобные и хромофильные клетки однородными, но пребывающими в разных функциональных стадиях (Velerby, Forsyth, Hernett, Thompson): хромофобная клетка по мере развития секреторного процесса увеличивается размером и приобретает оксифильную двоякопреломляющую зернистость. Увеличение числа хромофильных элементов совпадает с накоплением в клетках жирных включений и наличием в железе коллоида, в чем Hernett усматривает проявление живой секреторной активности. Однако, Bergstrand считает хромофильные элементы клетками дегенерирующими.

Обычно паратиреоидный эпителий располагается солидными тяжами. Но иногда в этих тяжах обнаруживаются полости, своего рода везикулы, содержащие коллоид. В железах эмбрионов и молодых особей таких полостей обыкновенно нет. Но они могут появиться с возрастом. Hervier считает их патологическим образованием, возникающим в результате длительной усиленной секреции. Однако, не исключена возможность образования их в связи с задержкой элиминации секреторного продукта из железы.

Образование коллоида свойственно клеткам паращитовидной железы. У зародышей и у маленьких детей коллоида в паращитовидной железе нет. Он появляется к 8—12 годам вместе с появлением оксифильных клеток. Perere и Hervier считают его продуктом оксифильных клеток. Коллоид обнаруживается в лимфатических сосудах, отходящих от паращитовидной железы (Livini, Forsyth). В какой мере обра-

зование или накопление коллоида связано с физиологической функцией паращитовидной железы,—не известно. Во всяком случае это не есть ни выражение, ни спутник нормальной секреции, так как в ряде случаев в активно функционирующей паращитовидной железе коллоида не оказывается.

Патологические изменения паращитовидных желез

В эксперименте состояние гипофункции паращитовидных желез осуществляется путем полной или частичной паратиреоидэктомии, состояние гиперфункции—введением паратиреоидных препаратов или трансплантацией паращитовидной железы. У человека состояние паратиреоидной гипофункции сопровождается регрессивные изменения в эпителиальных тельцах, состояние гиперфункции—прогрессивные изменения в них, гипертрофию и гиперплазию, особенно неоплазию. Правда, относительно неопластических изменений паращитовидной железы Lucien, Parisot и Richard в своем „Traité d'endocrinologie“ написали, что: „les tumeurs parathyroïdiennes n'ont pas, pour ainsi dire, d'histoire clinique que leur soit propre; elles n'ont jamais été que de simples découvertes anatomo-pathologiques“. Однако, так было написано в 1927 г. Если бы эта книга переиздавалась теперь, авторы ее, вероятно, так не написали бы.

Врожденная аплазия в виде полного отсутствия паращитовидной железы бывает исключительно редко. Даже в случаях полного отсутствия щитовидной железы эпителиальные тельца сохраняются. Но гипоплазия паращитовидных желез в виде редуцирования числа или размера их—явление нередкое.

Атрофия паращитовидных желез в умеренной степени наступает очень часто в старческом возрасте. Атрофия вследствие склероза может быть результатом хронического воспалительного процесса в паращитовидной железе, особенно результатом туберкулезного и еще чаще—сифилитического процесса. Туберкулезные атрофия и склерозирование эпителиальных телец нередко сопровождаются жирным перерождением паращитовидного эпителия, иногда—амилоидозом. Туберкулезное воспаление в паращитовидных железах описано Benjamins'ом, Schmorl, Königstein'ом, Carnot, Delion'ом, Pepere, Vérébely, Winternitz'ом, Eggers'ом, Stumme, Harvier, Roussy. В эпителиальном тельце возникают типичные туберкулезные узелки с гигантскими и эпителиоидными клетками и с лимфатическим окружением. Обычно локализация туберкулеза в паращитовидной железе вторична. Она наблюдается у больных легочным и генерализованным туберкулезом.

Сифилитические поражения паращитовидных желез выражаются главным образом васкулярным и периваскулярным склерозом, свойственным сифилитическим поражениям любой локализации. Паращитовидные железы поражаются чаще при врожденном, чем при приобретенном сифилисе.

Изолированные острые воспаления паращитовидной железы исключительно редки. Воспалительные очаги с лейкоцитарной инфильтрацией и с обычной сосудистой и экссудативной реакцией могут образоваться на фоне общего септического заболевания в силу бактериальной эмболии (Erdheim, Perere).

Реакция паращитовидных желез при общих инфекционных заболеваниях и при различных интоксикациях не представляет ничего характерного и специфического. Harvier исследовал паращитовидные железы от 126 детей, погибших от острых заболеваний — от бронхопневмонии, кори, скарлатины, дифтерии, тетании и гастроэнтерита. По поводу этих исследований Lucien, Parisot и Richard написали: „реакции, обнаруженные в этих различных случаях кажутся нам обусловленными скорее интенсивностью и длительностью токсико-инфекционного воздействия, чем специфическим влиянием определенной инфекции. Это, так сказать, общий патофизиологический закон, проявляющийся особенно демонстративно в железах внутренней секреции. Сильное токсико-инфекционное воздействие выражается значительной гиперемией, очагами апоплексии или диффузным кровоизлиянием, разлитым перерождением железы. Инфекции менее сильные вызывают скорее гиперпластические реакции в железистой ткани; в этих случаях можно видеть хромофильное превращение клеток, гиперсекрецию коллоида, псевдовезикулярный вид паренхимы. Что же касается хронических заболеваний, мы видим, наоборот, прогрессирующее истощение функциональной активности железистых клеток; в то же время, благодаря гиперплазии интерстициальной ткани, возникает прогрессирующий склероз, завершающийся, в конце концов, атрофическим состоянием“.

Паращитовидная гиперплазия наступает или в результате общей реакции на токсико-инфекционное воздействие, или в виде компенсаторной реакции после выпадения функции одного или нескольких эпителиальных телец, или в виде реакции на недостаточное снабжение кальцием (см. дальше). Гипертрофия после выпадения функции части паращитовидной ткани, как правило, наблюдается у человека после хирургического удаления одной или двух паращитовидных желез и особенно в эксперименте после парциальной паратиреоидэктомии. Оставшиеся эпителиальные тельца увеличи-

ваются размером и гиперемизируются. При микроскопическом исследовании такой железы видно преобладание железистых элементов над интерстициальной тканью. Между клетками скапливается коллоид. Главные клетки становятся крупными и светлыми. Они обогащаются гликогеном. Хромофильные элементы содержат тонкую зернистость и жировые включения.

Опухоли паращитовидной железы. Первое описание опухоли паращитовидной железы принадлежит De-Santi и относится к 1898 г.: аденома, найденная в каротидной области и построенная из типичной паратиреоидной ткани. Paoli в 1901 г. нашел две доброкачественных опухоли, построенных из паратиреоидной ткани и заключенных в щитовидную железу. В дальнейшем был опубликован ряд наблюдений паратиреоидных опухолей у человека (Fiori, Benjamins, Erdheim, Mac Callum, Hülst, Wechselbaum, Pepere, Vérébely, Makai, Walther, Claude, Schiemergeld) и у животных (Petit, Pepere): параструма, аденома, злокачественная аденома, эпителиома. Параструма, имеющая трабекулярное, или псевдовезикулярное, или кистозное строение, состоит из главных клеток, богатых гликогеном, и из хромофильных элементов. Паратиреоидная аденома состоит преимущественно из крупных, светлых, богатых гликогеном клеток. Злокачественная паратиреоидная опухоль, как и всякая злокачественная опухоль, проявляет тенденцию к прорастанию окружающей ткани и к генерализации. Kocher описал паратиреоидную опухоль, выросшую из внутреннего эпителиального тельца и метастазировавшую в легкое и в медиастинальные лимфатические узлы. Langhans наблюдал метастазы паращитовидной опухоли в костях. Petit наблюдал у собаки паращитовидную опухоль, рассыпавшую метастазы по брюшине, по мезентериальной лимфатической ткани, по почкам, по перикардию, по легким.

Недостаточность паращитовидных желез

Экспериментальная паратиреоидная недостаточность

После признания эпителиальных телец самостоятельной железой внутренней секреции были произведены попытки хирургического удаления их у разных видов животных.

На рыбах результат получился неопределенным и неотчетливым.

Непостоянен результат паратиреоидектомии и у **пресмы-
кающихся**. Gley и Physalix наблюдали судорожное состоя-
ние и атактическую походку у саламандры на 5—6 день по-
сле паратиреоидектомии. Эти данные были подтверждены
Nicolas'ом. Но Arthaud, Magon, Guirant в опытах с пара-

тиреоидэктомией саламандры получили только отрицательный результат.

Земноводные. Удаление добавочной железы, аналога паращитовидной железы млекопитающих, вызывает у ящерицы нарушение движения, судороги и смерть через три недели после операции (Cristiani). У ужа удаление всего щитовидного аппарата с окружающими тканями и с жировым телом только в единичных случаях вызывает состояние, подобное паратиреопривному состоянию млекопитающих (Cristiani). У аргентинской ящерицы удаление всего щитовидного аппарата вызывает постепенно развивающиеся прирост веса и медлительность движений (Morel). У африканской черепахи выжигание паращитовидных желез вызывает паралич, начинающийся с передних лап, и смерть через 3—8 дней после вмешательства (Doyon).

Птицы. Doyon и Jouty наблюдали у петуха после паратиреоидэктомии очень быстрое развитие болезненного состояния, похожего на паратиреопривное состояние у млекопитающих, с параличами, контрактурами, мышечными подергиваниями, общими судорогами, одышкой, повышением нервно-мышечной возбудимости. Смерть наступает очень быстро — через несколько часов после операции, самое большее — через 36 часов. Gley вызывал острую тетанию удалением всех паращитовидных желез у кур.

Млекопитающие. У кроликов проявление паратиреоидной недостаточности начинается через 16—48 часов, чаще всего — через 27 часов после полной паратиреоидэктомии. В 76% случаев паратиреоидэктомизированные кролики погибают через 36 часов после операции. Но иногда смерть наступает значительно раньше — через 6—8 часов, особенно у молодых животных. Если кролик переживает некоторое время операцию, что бывает в случае неполной паратиреоидэктомии, т. е. в случае наличия акцессорной паратиреоидной ткани, у него постепенно развивается кахексия, зависящая от комбинированной недостаточности щитовидной и паращитовидной желез. У свинки число и расположение эпителиальных телец весьма непостоянны. Поэтому для экспериментального получения острой паратиреоидной недостаточности, или тетании это животное мало подходяще. Но в случае удаления всех паращитовидных желез свинка погибает в течение 2—3 дней в состоянии типичной острой недостаточности (De Mira). У крысы полное удаление паращитовидных желез вызывает смерть в ближайшие после операции дни (Erdheim, Cristiani). Но, в виду наличия у крысы эпителиальных телец, расположенных вне щитовидного аппарата, у них легко произвести парциальную паратиреоидэктомию и вызвать длительную недостаточность.

Особенно пригодны для вызывания экспериментальной острой паратиреоидной недостаточности плотоядные животные. Во-первых, мясное питание способствует развитию острой тетании (см. дальше). Во-вторых, анатомическая структура паратиреоидного аппарата их такова, что полное удаление всей паратиреоидной ткани у них удается значительно легче, чем частичное. Одна пара эпителиальных телец у плотоядных животных расположена обычно в толще щитовидной железы, вторая — на поверхности щитовидной железы в общей с ней капсуле. Добавочная паратиреоидная ткань у плотоядных животных редко бывает в количестве, достаточном для предотвращения развития острой тетании. Так, в руках Jeandelize'a из 425 собак паратиреоидектомию пережили только 14 собак. Симптомы недостаточности начинают проявляться через 1—2 дня после операции. Животное погибает в течение 2—46 дней (Moussu), или около восьмого дня (Vassale, Generalli). Молодые собаки после тотальной паратиреоидектомии погибают раньше, чем пожилые. Кошки никогда не переживают полной паратиреоидектомии. Смерть наступает около пятого дня после операции (Vassale, Generalli, Moussu, Bield, Jeandelize, Vincent, Pinels, Harvier, Morel, Nicolas, Swingle).

У жвачных полная паратиреоидектомия удается не всегда из-за наличия у многих из них аксессуарных эпителиальных телец. Но в случае полной паратиреоидектомии у жвачных развивается типичная тетания. Так, Mason наблюдал острую тетанию у паратиреоидектомизированного быка, Lanz — у паратиреоидектомизированной козы. Немногочисленные попытки тиреопаратиреоидектомии осла и лошади не дали положительного результата, т. е. у этих животных не удалось вызвать острую тетанию. Один только раз Horsley'ю удалось вызвать тетанию у ослицы. Судорожное состояние началось через 195 дней после операции, после чего животное через неделю погибло. У свиньи обычная тиреопаратиреоидектомия не вызывает тетанического состояния, так как при этом не удаляются полностью все паращитовидные железы. У обезьяны тиреопаратиреоидектомия вызывает типичную смертельную тетанию (Pinels, Capobianco, Mazzlotti).

После недлительного продромального периода с нехарактерными общими симптомами, как вялость, потеря аппетита, острая паратиреоидная недостаточность начинает проявляться нарушением движения. Благодаря ригидности мышц, животное утрачивает ловкость и гибкость. Движения становятся неуклюжими и замедленными. Фибриллярные подергивания наблюдаются сначала в лицевых мышцах и мышцах языка. Дальше ригидность нарастает, все больше и больше затруд-

ная произвольные движения, особенно хождение. Мышечные подергивания учащаются и усиливаются. Подергивание лицевых мышц приобретает характер непрерывных гримас. Судорожные припадки имеют характер или тонических судорог, когда животное падает с напряженно вытянутыми конечностями и закинутой головой в состоянии опистотонуса, или клонических беспорядочных судорог, когда „задыхающееся животное с гримасами на морде бьет по воздуху напряженными лапами“ (Lucien). После судорожного припадка ригидность лап остается. Особенно подвержены этой ригидности мышцы-сгибатели передних конечностей, что придает, наряду с паретичным спастическим состоянием задних конечностей, своеобразную особенность походке тетанического животного. Животное идет, подогнувши передние лапы, наступая на тыл передних лап и волоча задние ноги.

Как большинство расстройств движения, тетаническое состояние сопровождается изменениями хронаксии. Изменение хронаксии после экстирпации паращитовидной железы происходит в две фазы. В течение первых суток после операции хронаксия мышц при испытании ее с двигательной точки оказывается укороченной тем сильнее, чем больше выражено повышение нервно-мышечной возбудимости. Но в дальнейшем, по мере нарастания ригидности, хронаксия удлиняется до 20—30-кратного, по сравнению с нормальной хронаксией, времени. Хронаксия двигательного нерва в течение первых суток после паратиреоидектомии не меняется или слегка удлиняется. В дальнейшем она удлиняется, но в меньшей мере, чем хронаксия мышц. Таким образом, недостаточность паращитовидной железы характеризуется нарушением нервно-мышечного синхронизма (Parhon, Keindler).

Нарушение дыхательных движений имеет характер астматических припадков, припадков Cheynes-Stokes'овского дыхания, чаще всего — полурное. Полурное нередко наступает раньше судорожных припадков. Во время припадков оно усиливается. У паратиреоидектомированной собаки на высоте развития тетанических судорог число дыхательных движений увеличивается до 100. Дыхание характеризуется увеличением экскурсий грудной клетки, быстрым вдохом и замедленным выдохом. Только в терминальном периоде дыхание замедляется (Oscaranza, Macado). Таким образом, тетаническое состояние осложняется гипервентиляцией, которая, в свою очередь, ухудшает тетаническое состояние у паратиреоидектомированного животного и даже у нормального животного вызывает состояние, близкое к тетаническому.

Кровяное давление вне судорожных припадков остается нормальным. Но во время судорог оно повышается. Впрочем, 57—10

оно повышается при всякой мышечной работе—нормальной и патологической. В период терминальной асфиксии кровяное давление, наоборот, падает.

Пульс вне судорожных припадков, как и артериальное давление, остается нормальным в отношении ритма и наполнения. Но во время припадков сердцебиение настолько учащается, что пульс почти не поддается сосчитыванию.

Тетанические припадки, благодаря спазму сосудов и потере воды вследствие напряженных мышечных сокращений, вызывают некоторое временное сгущение крови. Так, у паратиреоидэктомированной собаки непосредственно после припадков насчитывается до 7 миллионов эритроцитов в 1 мм³ крови (Falta).

Дигестивные нарушения выражаются сначала уменьшением аппетита, потом полным отказом от пищи. Судорожное состояние распространяется и на мышцы пищеварительных органов в виде тризма, т. е. судорожного сокращения жевательных мышц, болезненной дисфагии, спазма мышц желудка, общего или изолированного спазма привратника. Периоды спазматического состояния мышц желудка и кишок чередуются с периодами паретического их состояния.

Диурез у паратиреоидэктомированного животного обыкновенно ограничен. Но так как количество выделяемых плотных веществ увеличено, то плотность мочи обычно значительно повышается. В большинстве случаев в моче обнаруживается белок, иногда—сахар. Характерна постоянная, несмотря на судорожное состояние с его ацидозирующим влиянием, щелочность мочи.

„Развитие острой паратиреоидной недостаточности быстро и неизбежно приводит к смерти. Обыкновенно после периода проявления двигательных симптомов, около 7—8 дней, можно видеть животное кахектичное, изнеможенное, неспособное к спонтанному движению, лежащим на полу с полуоткрытым ртом с свисающим языком, с медленным, неправильным, саккадированным дыханием. Смена тонических и клонических состояний продолжается, но интенсивность судорожных припадков, хотя и попрежнему частых, уменьшается. К девятому дню наступает смерть от прогрессивного охлаждения или от асфиксии, иногда во время судорожного припадков. Более редко наблюдается внезапная смерть раньше истечения сроков нормального выживания; в этих случаях смерть наступает в результате *syncopae*, как было у собаки, описанной Albertoni и Tizzoni, или от спазма гортани или диафрагмы с острой механической асфиксией, как было в случае, описанном Fuhr'ом, и в случае, наблюдаемом Morel'ем“ (Lucien, Parisot, Richard).

Garnier и Turpin так описывают состояние собаки при острой паратиреоидной недостаточности: „поражение нервной системы у паратиреоидэктомированного животного в промежутках между припадками выражается состоянием возбуждения, сильной и злобной печали. Собака расхаживает без цели, опустив голову. Стоны от времени до времени прерываются рычанием. Иногда наступают внезапные вспышки ужаса, и животное „с глазами неподвижно устремленными, с опущенным хвостом, с поднятой дыбом шерстью“ кажется „во власти каких-то видений“ (Morel) или в припадке внезапной ярости бросается на стенки клетки. Иногда оно пятится, остолебенев“.

Если при операции паратиреоидэктомии остается часть железистой ткани, развитие тетании теряет острый характер. Чем больше остается у животного паратиреоидной ткани, тем больше недостаточность принимает характер недостаточности хронической с преобладанием трофических проявлений. Если оставлено мало паратиреоидной ткани, развивается паратиреопривная тетания, но как бы сглаженного течения—с меньшим нарушением моторики, с меньшим повышением нервно-мышечной возбудимости, с менее частыми и менее тяжелыми судорожными припадками. Между периодами типичного тетанического состояния наблюдаются периоды ремиссий тем более длительные и частые, чем больше паратиреоидной ткани сохраняется у животного. По мере перехода недостаточности в хроническую форму на первый план в клинической картине выступают нарушения трофики и роста и явления кахексии, характерные для хронической недостаточности паращитовидных желез. „В центре тетании стоит повышение раздражимости всей нервной системы, особенно нервно-мышечного аппарата. Генетически и феноменологически симптомы тетании разделяются на две группы. В основе симптомов первой группы, к которым относятся фасцикулярные сокращения, дрожания и клонические судороги, лежит повышенная возбудимость центров спинного мозга. Это моторное возбуждение обусловлено аутохтонным раздражением ганглиозных клеток передних рогов, что проявляется, как при всяком состоянии раздражения, рефлекторно возникающими судорогами.

Вторая группа явлений охватывает повышение мышечного тонуса, ригидность, тоническое окоченение, так называемые тонические судороги и вследствие этого—нарушение ходьбы и равновесия тела“ (Biedl).

Паратиреоидная недостаточность в клинике

В клинике острая недостаточность паращитовидных желез—явление очень редкое. Острая тетания у больного была

впервые описана в 1881 г. Nathan-Weiss'ом. В то время существование паращитовидной железы в непосредственном контакте с щитовидной железой было неизвестно. Больной Nathan-Weiss'a был оперирован по поводу зоба. После операции, во время которой, повидимому, вместе со щитовидной железой были удалены и наружные и внутренние эпителиальные тельца, у больного развилось судорожное состояние. В дальнейшем аналогичное осложнение струмектомии наблюдали Reverdin и Kocher. Они называли это состояние „острой постоперационной микседемой“. В настоящее время неудовлетворительность этого названия понятна. Настоящая причина этой „острой постоперационной микседемы“ была выяснена значительно позже—в 1906 г. Pinels'ом на основании опытов с антропоидными обезьянами.

Картина острой паратиреоидной недостаточности у человека похожа на картину экспериментальной острой паратиреоидной недостаточности. Она характеризуется судорожными припадками. Особенно подвержены судорогам мышцы рук, из них—особенно сгибательные мышцы. Это придает руке характерное положение: предплечье прижато к плечу, кисть руки подогнута, пальцы сведены к ладони. Такое положение пальцев называется „акушерской рукой“. Иногда пальцы сжаты в кулак. Контрактура и судорога ног бывают реже, чем контрактура и судорога рук. Trouseau описал характерное положение ноги с вытянутой стопой и сведенными пальцами, как „карпопедальный спазм“. Еще реже судороги распространяются на мышцы лица и шеи. Иногда судорожные сокращения захватывают мышцы туловища, живота, затылка. Судорога межреберных мышц и диафрагмы причиняет тяжелую одышку. Судорожные припадки сменяются периодами ремиссии и снова возвращаются или спонтанно, что бывает чаще всего, или под влиянием ничтожных зрительных, слуховых или тактильных раздражений. Несмотря на столь значительное повышение чувствительности мышц к прямому и к непрямому раздражению, сухожильные рефлексy остаются нормальными или слегка повышенными.

Среди мышц внутренностей особенно подвержены спастическому состоянию при острой паратиреоидной недостаточности диафрагма, мышцы желудка, кишок и гортани.

После припадка наступает тяжелое утомление до настоящей прострации, до проходящего паретического состояния. Вне припадка мышцы имеют обычную гибкость и послушность. Но и в это время патологическое состояние нервно-мышечной системы характеризуется повышенной реактивностью к механическому и электрическому раздражению. Повышенной механической раздражимостью обуславливаются симптомы

Trousseau, Chvostek'a и Weiss'a. Повышение электровозбудимости характеризуется понижением порога раздражения, т.е. появлением сокращения при раздражении столь слабым током, что нормальный нервно-мышечный аппарат на него не реагирует. Ток, вызывающий в нормальной мышце единичное сокращение, при паратиреопривной тетании вызывает сокращение тетаническое. Кроме того, повышенная электровозбудимость характеризуется укорочением и непостоянством хронаксии нервов и мышц.

Острая паратиреоидная недостаточность у человека может повести к внезапной смерти. Приблизительно в 35% случаев она заканчивается выздоровлением (Harvier). Но в большинстве случаев острая тетания переходит в хроническую недостаточность, когда организм приспосабливается к существованию при наличии более или менее редуцированного количества паратиреоидной ткани.

Хроническая недостаточность, когда в организме остается недостаточное количество паратиреоидной ткани для предотвращения острой тетании, когда организм находится как бы на границе компенсации, характеризуется главным образом нарушением обмена и некоторыми трофическими расстройствами. Rende под названием „гипопаратиреоидной конституции“ описывает синдром, характеризующийся гиперкинезией гладких и поперечно-исчерченных мышц, повышенной раздражимостью нервной системы, гипертонией вегетативной нервной системы.

Среди заболеваний, связанных с гипофункцией паращитовидной железы, Frankl-Hochwart различает такие формы:

1. идиопатическая тетания—заболевание, развивающееся у ранее бывшего здоровым человека;
2. тетания при заболеваниях желудка и кишок;
3. тетания, осложняющая острые инфекционные заболевания;
4. тетания, проявляющаяся после разных отравлений;
5. тетания материнства, проявляющаяся при беременности, при родах, при кормлении ребенка;
6. тетания после удаления зуба;
7. тетания, сопровождающая нервные заболевания;
8. тетания, сопровождающая заболевания щитовидной железы;
9. детская тетания.

Тетания материнства. В своей монографии, посвященной паращитовидной железе, Frankl-Hochwart описал 76 случаев тетании материнства. У 28 женщин тетаническое состояние наступило во время беременности, у 18—после родов, у 29—во время кормления ребенка. В большинстве случаев тетания беременности начинается при повторной беремен-

ности. Случаи тетании при первой беременности с возвратом при дальнейших беременностях бывают реже (Beck). Проявляется тетания обычно в поздних стадиях беременности. В большинстве случаев эта тетания носит доброкачественный характер. Но известны случаи тяжелой и даже смертельной тетании беременных. В ряде случаев, правда, нечастых, тетания принимает настолько тяжелое течение, что оказывается показанием к искусственному прекращению беременности. В случае, описанном Haberfeld'ом, в паращитовидной железе после тетании беременности были обнаружены рубцы и кисты с значительным уменьшением массы железистой паренхимы. Vassale, Zangfrognini, Stadiuari, Brun, Meriggio, Massaglia пытались объяснить эклампсию недостаточностью паращитовидных желез. Однако, помимо разницы клинической картины эклампсии и паратиреопривной тетании, патолого-анатомическое исследование не дает основания приписывать эклампсии гипопаратиреоидное происхождение (Seitz, Fosseti, Soli).

Tetania gastrica. Тетанические симптомы при расширении желудка впервые были описаны Kussmaul'ем. Haberfeld в одном случае гастрической тетании нашел воспалительную инфильтрацию вокруг крупных вен паращитовидных желез, амилоидные отложения в мелких сосудах, очаги дегенерации и распада в паращитовидных железах, гидropическое перерождение главных клеток. В другом случае гастрической тетании эпителиальные тельца оказались очень маленькими и содержащими следы бывших кровоизлияний. В третьем случае в паращитовидных железах были найдены рубцы. Сами железы оказались гипоплазированными. Proescher и Diller в одном случае гастрической тетании нашли в паращитовидных железах симптомы атрофии и бывших кровоизлияний. Однако, с диагнозом гастрической тетании нужно быть очень осторожным, потому что в большинстве случаев, несмотря на наличие клинических симптомов паратиреоидной недостаточности, микроскопическое исследование паращитовидных желез показывает их нормальными и хорошо развитыми (Erdheim, MacCallum, Kinnicatt).

Тетанические симптомы нередко обнаруживаются у больных **инфекционными заболеваниями**. Так, приблизительно у половины туберкулезных бывают симптомы Chvostek'a. Carnot и Delion описали случай внезапного наступления тетанических судорог у больной туберкулезом. На вскрытии внутренние эпителиальные тельца оказались значительно атрофированными, наружные — почти полностью разрушенными. У четырехлетней девочки, погибшей от милиарного туберкулеза, осложненного тетанией, в двух эпителиальных

тельцах были найдены туберкулезные очаги, почти совершенно разрушившие железы (Müller). Cordier описал случай тропической дизентерии, осложненной тетанией, где на вскрытии паращитовидные железы оказались разрушенными кровоизлиянием. В этих всех случаях непосредственной причиной тетании было повреждение паращитовидных желез инфекционным процессом в виде воспаления, перерождения или омертвения. Помимо такого вовлечения эпителиальных телец в общее инфекционное заболевание, всякое заражение способствует выявлению латентной тетании с переходом ее в острую форму.

Детская тетания. Детская тетания в виде припадков судорог известна очень давно—с 1815 г. (Clarke). Самый ранний и постоянный симптом детской тетании—и *tetania infantum* и *tetania puerorum*—заключается в повышении гальванической возбудимости нервов. Тетанические судороги наступают и спонтанно и под влиянием разных раздражителей. У детей особенно подвержены судорогам дыхательные мышцы, что часто принимает картину ларингоспазма. Lederer описал, как особую клиническую форму детской тетании бронхотетанию с замыканием мелких бронхов, с экспираторной одышкой, с цианозом и с ателектазом. Такие спазмы, как и спазм гортани, могут вызывать полное задушение и смерть. Wieland наблюдал бронхотетанию у детей и с манифестированной и с латентной тетанией. Припадки такой тетании очень похожи на припадки бронхиальной астмы (Aschensheim, Rietschel).

Для детской тетании характерна повышенная возбудимость симпатических и парасимпатических нервов сердца и нервов сосудов. Ненормальная возбудимость сосудистой иннервации проявляется спастической анемией, местными приливами крови, местными отеками.

Повышенная возбудимость распространяется и на мышцы кишок, желудка, желчного пузыря, на мышцы глаза и т. д.

В большинстве случаев детская тетания является доброкачественным заболеванием. Но иногда она протекает тяжело. Иногда она может оказаться заболеванием смертельным. Grosser и Betke описали ряд случаев внезапной смерти, где единственным найденным на вскрытии изменением оказалось кровоизлияние в эпителиальные тельца. В случаях типичной детской тетании эпителиальные тельца оказываются атрофированными или поврежденными бывшими в них кровоизлияниями.

Очень интересен, но не решен вопрос о значении гипопункции паращитовидной железы или дисфункции ее в патогенезе некоторых заболеваний нервно-мышечной системы, как врожденная миотония, или болезнь Thompson'a, как

миоклония, как дрожательный паралич, или болезнь Parkinson'a. Biedl считал эти заболевания связанными с гипопаратиреоидизмом.

Трофические нарушения при гипофункции паращитовидной железы

Хроническая паратиреоидная недостаточность сопровождается рядом трофических нарушений. Животное, парциально паратиреоидектомированное в молодом возрасте, отстаёт в росте и в весе. Очень часто хроническая паратиреоидная недостаточность сопровождается неправильным развитием скелета с образованием непрочных, ломких костей. Inselin у паратиреоидектомированных крыс наблюдал изменение костеобразования, весьма похожее на изменение его при рахите. Сам Inselin ограничился указанием на это сходство. Но в дальнейшем из этого наблюдения родилась теория паратиреопривного происхождения рахита. Однако, не следует называть одинаковым названием заболевания, хотя и похожие одно на другое, но имеющие различный патогенез. Если признать рахит одной из форм витаминного голодания, то лучше не называть ни рахитом, ни рахитизмом изменения скелета, сопровождающие хроническую паратиреоидную недостаточность.

Одним из проявлений трофических нарушений при недостаточности паращитовидной железы является ulcerация слизистой оболочки желудка и кишок. Парциальная паратиреоидектомия вызывает нередко развитие язв желудка и кишок у собаки и у кролика (Friedmann). В клинике паратиреоидная недостаточность сочетается с язвенной болезнью настолько часто, что позволяет признать их причинную зависимость.

Животное при хронической паратиреоидной недостаточности теряет шерсть (Pfeiffer, Meier). У человека при хронической паратиреоидной недостаточности нарушается рост волос (Hoffmann, Frankl-Hochwart). Ногти становятся рыхлыми и хрупкими (Hoffmann). Развитие катаракты при хронической паратиреоидной недостаточности, описанное впервые Meisner't'ом, в дальнейшем было наблюдаемо многократно, как один из постоянных и характерных симптомов (Erdheim, Pinels, Peters, Frankl-Hochwart). Помутнение хрусталика развивается быстро у субъектов в возрасте значительно более молодом, чем возраст развития старческой катаракты. Такое помутнение хрусталика бывает даже у детей. Erdheim наблюдал развитие катаракты у парциально паратиреоидектомированных крыс. Другое весьма типичное для хронической пара-

тиреоидной недостаточности трофическое нарушение—нарушение образования зубной эмали, что Erdheim подробно описал у крысы. На передней поверхности резцов у молодых животных, у которых развитие зуба еще не завершилось, появляются сначала мутные пятна, потом дефекты, проникающие в глубину зуба. По линии этого дефекта зуб, в конце концов, ломается.

Некоторые факторы, влияющие на развитие паратиреопривной тетании

Картина паратиреоидной недостаточности, описанная в общих чертах, варьирует в деталях в зависимости от ряда условий внутренних и внешних, нормальных и патологических.

Возраст животного имеет определенное значение с точки зрения быстроты и интенсивности развития симптомов недостаточности. Утверждение Mossu: „Каков бы ни был возраст, проявления всегда одни и те же“ кажется слишком категоричным. Правда, принципиально проявления одинаковы у всех животных, лишенных паращитовидных желез. Но в деталях эти проявления различаются в зависимости от возраста подопытного животного. Так, у щенков (Gley) и у крысенышей (Erdheim, Inselin) паратиреопривная тетания развивается раньше и быстрее и быстрее приводит к смерти, чем у взрослых животных. Молодое животное чувствительнее к потере части паратиреоидной ткани, чем взрослое (Erdheim). У молодых собак преобладают тонические судороги и паретическое состояние, у взрослых—клонические судороги (Pfeiffer, Meier).

Дикие животные чувствительнее к потере паращитовидных желез, чем лабораторные животные. Возможно, что это определяется большей возбудимостью нервной системы у диких животных, по сравнению с их прирученными собратьями.

Пол. Паратиреопривная тетания развивается у самцов и у самок одинаково. Но эта одинаковость нарушается в условиях беременности. При описании клинических форм паратиреоидной недостаточности было упомянуто о так называемой „тетании материнства“. Наступление беременности в эксперименте легко переводит хроническую и латентную недостаточность в острую форму с быстрым развитием тяжелой и часто смертельной тетании. Удаление части паратиреоидной ткани у беременных животных вызывает состояние острой недостаточности, несмотря на сохранение части паратиреоидной ткани, достаточной для предотвращения тетании вне беременности. Theler и Adler разрушали одинаковое число паращитовидных желез у беременных и у небеременных крыс.

У первых такое вмешательство не вызывало острых явлений, у вторых вызывало типичную острую тетанию. Vassale вызывал острую тетанию удалением у беременной собаки трех эпителиальных телец из четырех. Так же способствует развитию тетании лактация (Vassale, Massaglia, Sparapani, Morel). Если животное при хронической или латентной паратиреоидной недостаточности переживает время вынашивания и кормления, после этого явления острой тетании прекращаются, и животное возвращается в состояние условного равновесия.

Весьма убедительными опытами Перельман показал значение для развития паратиреопривной тетании мужской половой железы. Кастрация пса или кота до паратиреоидэктомии или в ближайшее время после экстирпации паращитовидных желез предотвращает развитие тетании. Иногда удается оборвать тетанию кастрацией животного уже при начинающемся судорожном состоянии. Пересадка кастрированному и паратиреоидэктомированному животному мужской половой железы приводит его в состояние острой манифестированной тетании. Удаление пересаженной половой железы снова прекращает судорожное состояние. Таким образом, весьма вероятно, что мужской половой гормон способствует выявлению острой паратиреоидной недостаточности и выключение этого гормона способствует переходу острой тетании в латентную форму.

Пищевой режим. Давно уже было установлено и подтверждено, что плотоядные животные хуже переносят паратиреоидэктомию, чем травоядные (Sanquirico, Orecchia, Langendorff, Ewald, Rockwell, Vincent, Jolly). Отчасти это определяется анатомическим различием. У травоядных чаще и в большем количестве бывает добавочная паратиреоидная ткань. Но несомненную роль в этом различии играет и характер питания животных. Мясная пища особенно вредна для паратиреоидэктомированных животных (Verstroeten, Vanderlinden, Traszewski, Berkeley, Beebe). Переход на мясной режим может латентную тетанию перевести в острую (Morel). Morel рассказывает об одном очень демонстративном случае, когда человек, ухаживавший за паратиреоидэктомированными собаками, из жалости к животным, находящимся в кахектическом состоянии, потихоньку решил подкрепить их и дал им по ложке мясного сока. Очень быстро у этих животных наступили судорожные припадки. Вероятно, особенно вредно действуют на паратиреоидэктомированных животных экстрактивные вещества мяса. Этим объясняется значительно меньшая ядовитость для паратиреоидэктомированных животных вареного мяса, из которого многие экстрактивные вещества вывариваются (Синельников). Молочный режим смягчает

проявления тетании и продляет срок жизни паратиреоидэктомизированным животным (Blum, Morel). Особенно выгодна комбинация молока с углеводами (Dragstedt, Simpson).

Инттоксикация. Состояние животных в паратиреоидной недостаточности ухудшается под влиянием многих интоксикаций. Таково влияние наркотиков. Эфир, морфин, хлоралоза, хлороформ ускоряют развитие паратиреопривной тетании. Припадки становятся более частыми и тяжелыми. Кофеин, каломель, атропин, туберкулин, эрготин также повышают еще больше нервно-мышечную возбудимость при паратиреоидной недостаточности. Особенно тяжело отравляются тетанические животные аммиачными производными (Frouin). Судорожное состояние можно вызвать введением углекислого аммония и у здорового животного. Но для этого нужны большие количества аммония. У животного паратиреоидэктомизированного судороги наступают от количества в 10—15 раз меньшего (Morel).

Попытки заместительной терапии паратиреопривной тетании

После признания тетании одной из форм эндокринной недостаточности, именно недостаточности паращитовидной железы, последовал ряд попыток заместительной терапии этого состояния. Многие из этих попыток имеют сейчас только исторический интерес. Полностью заместительная терапия и сейчас не удается. Гормон паращитовидной железы в чистом виде не получен. Поэтому можно говорить только о более или менее удачных препаратах или экстрактах эпителиальных телец.

Трансплантация. Carrel, Stick, Makkas пересаживали паращитовидные железы вместе с частью щитовидной железы в расчете на сохранение более естественных условий существования паращитовидной железы в организме. Паращитовидная железа пересаживалась под кожу, в брюшную полость, в селезенку, в щитовидную железу, в печень, в кость. Как будто более удачны пересадки в брюшину, в костный мозг и в селезенку. Biedl описал случай удачной ауто трансплантации паращитовидной железы в селезенку. У собаки брались наружные паращитовидные железы и пересаживались в селезенку. Через некоторое время удалялись щитовидные железы с включенными в них внутренними эпителиальными тельцами. Тетании не наступало. Собака жила долго. У нее не развивались симптомы тиреоидной недостаточности. Третья операция—удаление селезенки с пересаженными в нее паращитовидными железами—вызывала типичную тетанию с

судорогами и с гипокальциемией. Если тетания развивалась до удаления селезенки, микроскопический анализ показывал дегенеративное или некротическое состояние трансплантата. Halsted получал неплохой результат от пересадки всех вырезанных эпителиальных телец в мышцы или в щитовидную железу. Успешную трансплантацию Cristiani и Leischner описали у крысы и у кошки, Erdheim—у собаки и у кошки, Rerepe, Cimoreni, Pfeiffer, Meier—у собаки, Мельников—у собаки, у крысы и у кролика. Rerepe и Cimoreni получили в условии трансплантации продление жизни паратиреоидектомированным животным. Вероятно, это продление соответствовало сроку приживания и рассасывания пересаженных желез. Но крысы Cristiani жили до 2 лет, кошки—до 5 лет, так что в этих опытах дело шло уже не о продлении жизни, а о действительном замещении, если только у этих животных не было достаточного количества добавочной паратиреоидной ткани.

По описанию Carrel'я, Cuthry и Capell'я, паратиреоидектомированная собака жила 245 дней—до экстирпации трансплантата. После экстирпации трансплантата собака быстро погибла от острой тетании. Lewis и Gerschmann наблюдали даже исчезновение уже развившейся тетании после пересадки паращитовидной железы. Содержание кальция в крови увеличивалось, содержание фосфора уменьшалось. Такое влияние длилось, пока существовал трансплантат. Симптомы тетании возвращались, если трансплантат удалялся хирургическим путем или если в нем тромбировались сосуды. Однако, в громадном большинстве случаев попытки заместительной терапии методом трансплантации паращитовидных желез кончаются неудачей. Трансплантат разрушается. Временный эффект, если он наблюдается, обуславливается всасыванием активных гормональных веществ, освобождающихся в процессе разрушения пересаженного кусочка.

Паратиреоидные препараты. Ott вводил в вену водно-солевой экстракт мацерированной паращитовидной железы и наблюдал гипертензивную реакцию с учащением дыхательного ритма и с усилением диуреза. После периода гипертонии кровяное давление понижалось ниже исходного. Lucien, Parisot и Richard повторили эти опыты с безбелковым препаратом. Влияние его оказалось подобным влиянию целого, содержащего белок экстракта, но без вторичной гипотоничной реакции. У нормального животного для получения гипертонической, брадикардической и диуретической реакций нужны большие количества экстракта. Но паратиреоидектомированные животные реагируют на значительно меньшие количества экстракта. У нормальных животных паратиреоидный экстракт обладает ваготонизирующим действием. Bissari наблюдал повышение

возбудимости блуждающего нерва у нормального и особенно у паратиреоидэктомированного животного под влиянием экстракта паращитовидной железы. Большие дозы нефракционированного паратиреоидного препарата ослабляют или прекращают судороги у паратиреоидэктомированного животного (Vassale, Moussi, MacCallum, Beebe, Alquier, Morel, Theuveny, Richard, Davidson). Они ограничивают повышенную нервно-мышечную возбудимость у тетанического животного. Однако, влияние это только временно. Тетанические проявления, подавленные введением экстракта, возвращаются не только после прекращения введения, но и несмотря на продолжающееся введение. „Это влияние прогрессивно угасает, и, в конце концов, животное погибает, какие бы дозы ни применялись“ (Lucien). Кальцемиа, повышающаяся после первых введений экстракта, дальше перестает реагировать на него и остается на низком, типичном для тетании уровне.

Collip извлекал активное вещество из паращитовидной железы горячим 5% раствором соляной кислоты. После охлаждения экстракт нейтрализуется содой до pH 8. Потом постепенным добавлением соляной кислоты частично осаждаются белки экстракта. Осадок растворяется содовым раствором и снова осаждается в изоэлектрическом пункте. Активное вещество остается в фильтрате после первого и второго осаждения белка. Это активное вещество не растворяется эфиром и растворяется спиртом. Collip назвал этот препарат паратирин и принял за единицу его количество, вызывающее у собаки весом в 20 кг повышение кальцемии на 5 мг% в течение 15 часов. Bergmann извлекал из паращитовидной железы гиперкальцемизирующее вещество подкисленным спиртом, Hanson 1/100 раствором соляной кислоты. Berkley и Beebe приписывали благоприятное влияние на паратиреопривную тетанию экстракту, полученному обработкой паратиреоидной ткани подщелоченным физиологическим раствором. Niort, Robison и Tendick получали активный препарат гидролизом паращитовидной железы с дальнейшим кипячением гидролизата в 0,1—0,3 н растворе соляной кислоты. Фабричный паратиреоидный препарат paratotal вызывает у человека, собаки, кошки, кролика повышение кальцемии с максимумом реакции через полчаса—час после подкожного введения и с заканчиванием реакции через 3 часа.

Судя по последним данным, гормон паращитовидной железы имеет, вероятно, белковую структуру. Collip и Clark получили из паращитовидной железы гормональный белковый препарат путем осаждения белка в изоэлектрической точке. В этом преципитате на 1 мг азота содержатся 100 единиц гормона. Ross и Wood получили белковый препарат,

содержащий 300 единиц в 1 мг. Этот белок доступен гидролизующему влиянию кислоты и протеолитических ферментов. Ультрацентрифугирование показывает этот белок гетерогенным, содержащим по крайней мере два белка. Молекулярный вес одного — около 20000. Молекулярный вес другого колеблется от 50000 до 100000. Гормонально активна мелкомолекулярная фракция.

Однако, немногочисленные данные относительно структуры паратиреоидного гормона почти все представляют собой данные отрицательного характера. Так, известно, что гормон парашитовидной железы не имеет простетической группы и не содержит железа. Активность его не связана ни с бисульфидной группой, ни с группой, которая редуцируется натрием в аммиаке. Ввиду того, что активность гормона уменьшается под влиянием аммиака, возможно, что активность связана с водородом карбоксильной группы (Roberts, Tweedy, Smullen).

Гормон содержит 0,2% серы в прочной связи. Это не цистинная и вообще не бисульфидная связь, так как такой связи в гормоне не обнаружено. В кислой среде гормон чувствителен к окислителям и нечувствителен к восстановителям. Гормон обратимо инактивируется формальдегидом и метиловым спиртом и необратимо инактивируется уксусным ангидридом и азотной кислотой. Эти данные позволяют предположить значение амино- и иминогруппы для гормональной активности паратиреоидного белка. Полная инактивация при обработке азотной кислотой наступает при замещении 35% свободных аминогрупп (Tweedy, Bell, Viner, Rios). Однако, инактивация возможна и без замещения свободных аминогрупп, например, обработкой перекисью водорода. Этот механизм показывает, что инактивация заключается, возможно, не в дезамидации активных групп, но в их окислении.

Инактивация азотной кислотой может быть результатом дезамидации, окисления и замещения с образованием нитро-дериватов. Применением кетена можно ацетилировать сначала свободные аминогруппы, потом — гидроксильную группу тирозина. В таком виде паратиреоидный белок не проявляет никакой гормональной активности. Частичный гидролиз ацетилированного белка с освобождением гидроксильной группы тирозина не реактивирует гормона. Это доказывает, что биологическое действие связано с наличием свободных аминогрупп. В этом отношении паратиреоидный гормон проявляет сходство с некоторыми гипофизарными гормональными препаратами, с гонадотропным гормоном из сыворотки беременной лошади, с дифтерийным токсином, для проявления активности которых необходимо наличие свободных амино-

групп. В этом отношении паратиреоидный гормон отличен от инсулина, пепсина и человеческого хорионального гонадотропного гормона, активность которых сохраняется, несмотря на блокаду аминокрупп (Wood, Ross).

Теория антитоксической функции паращитовидной железы

Антитоксическая теория была впервые сформулирована Golzi, потом поддержана Vassale и Generali. Lusena и Segale приписывали паращитовидной железе способность нейтрализовать токсины, физиологически образуемые щитовидной железой. Такая теория в настоящее время имеет только исторический интерес. Аргументация антитоксической функции паращитовидной железы базируется на тех же основаниях, что и аргументация антитоксической функции интерреналовой ткани. Это:

1. сходство состояния паратиреоидэктомированного животного с состоянием при каком-то остром отравлении;

2. токсичность крови паратиреоидэктомированного животного и

3. увеличенная чувствительность паратиреоидэктомированного животного к разным вредным влияниям, в чем сторонники этой теории усматривают доказательство выпадения антитоксической функции.

Кровь паратиреоидэктомированной собаки более токсична для лягушки, кролика и свинки, чем кровь собаки нормальной (Golzi, Rogowitsch, Gley). Сыворотка паратиреоидэктомированной собаки оказывает токсическое влияние на нормальную собаку и особенно на собаку паратиреоидэктомированную. Выраженное вредное влияние такая сыворотка оказывает на молодых собак с хронической паратиреоидной недостаточностью (Launoy). Под влиянием сыворотки паратиреоидэктомированных собак и кошек увеличивается нервная возбудимость у лягушки (MacCallum, Vogel, Trendelenburg, Joshimoto). Jacobson включал в кровообращение паратиреоидэктомированной собаки лапу собаки нормальной. В большинстве случаев в этой лапе наступало повышение нервной возбудимости.

Gley и Laubanié отмечали повышение уротоксического коэффициента у тетанических животных. Jeandelize и Masoin отмечали нарастание токсичности мочи паратиреоидэктомированных животных по мере развития тетании. Nitschke выделил из мочи ребенка, больного спазмофилией, вещество, вызывающее нечто подобное тетании у кролика с понижением кальцемии, с адинамией, с повышением электровозбудимости

периферических нервов, с судорогами. Иногда такой препарат вызывал смертельное отравление. Однако, проверка этих данных показала, что выделенное из мочи спазмофильного ребенка токсическое вещество не является „тетаническим ядом“. Такой же токсический препарат можно получить из мочи неспазмофильных субъектов (Herbz). И сам Nitschke в дальнейшем получил такой же „тетанический яд“ из селезенки, из лимфатических узлов и из зубной железы.

На основании приведенных данных может создаться впечатление, что в организме животного, лишенного паращитовидных желез, образуется или накапливается что-то ядовитое. Однако, достаточно ли таких данных для того, чтобы признать физиологическую антитоксическую функцию паращитовидной железы? Вряд ли действительно физиологическая функция паращитовидной железы заключается в обезвреживании какого-то эндогенно образующегося токсина. Но в организме, лишенном паращитовидных желез, в организме с тяжело измененным обменом и нарушенным состоянием нервно-мышечной системы, особенно во время или непосредственно после судорожного припадка образуются неспецифические вредные вещества, как они образуются при всяком тяжелом нарушении обмена, особенно при нарушении обмена, связанном с нарушением двигательной функции. Токсемия, развивающаяся при паратиреоидной недостаточности, зависит от нескольких причин. Отчасти токсичность крови обуславливается смещением кислотно-щелочного равновесия. Для тетании вне судорожных припадков характерно алкалотическое состояние. Судорожный припадок, как всякий гиперкинез, смещает кислотно-щелочное равновесие в ацидотическую сторону с уменьшением щелочного резерва, иногда даже с смещением актуальной реакции крови (Morel, MacCallum, Voegtlin, Goldman, Turpin, Sainton, Bourguignon).

Теория отравления аммиаком как фактора паратиреопривной тетании основана на наблюдении вредности мясного режима для паратиреоидэктомированных животных. Некоторые симптомы отравления аммиаком похожи на симптомы паратиреопривной тетании. Так, введением аммиачных солей можно вызвать алкалоз и судорожное состояние у животных. Продукция аммиака при паратиреопривной тетании усилена (Berkley, Beebe, Медведева). Содержание аммиака в крови нередко увеличено (Saiki, Underhill), и выделение его почками усилено. Однако, вряд ли в этом можно усматривать что-нибудь специфичное именно для паратиреопривной тетании. Усиленное освобождение аммиака сопровождает судорожное состояние и другого, не тетанического происхождения, так как усиленная дезамидация есть один из спутников мышеч-

ного обмена, повышено напряженной, особенно патологически напряженной работой.

Frouin пытался объяснить тетаническое состояние отравлением карбаминовой кислотой. Однако, вряд ли такое утверждение стоит в подробностях обсуждать. Действительно, введением карбаминовокислых солей можно привести животное в судорожное состояние. Но если стать на такой путь теоретизации, то всем судорожным ядам, коих очень много, придется приписать патогенетическое значение в происхождении паратиреопривной тетании.

В свое время большой популярностью пользовалась теория гуанидинового отравления. Это увлечение началось с указания Koch'a на присутствие токсических оснований, особенно метилгуанидина в моче паратиреоидектомированных собак. Потом гуанидиновые основания стали находить в крови паратиреоидектомированных животных и в крови больных паратиреоидной недостаточностью (Burn, Sharpe, Findley). Henderson нашел гуанидин в мышцах паратиреоидектомированных животных и предположил, что функция паращитовидной железы заключается в регуляции превращения токсичного гуанидина в значительно менее токсичный креатин. Содержание гуанидина в крови, едва достигающее в норме 1 мг/100, при тетании увеличено до 6, 10 и даже до 16 мг/100. Выделение гуанидина почками тоже усиливается.

Гуанидин — токсичное вещество. В малых дозах, не вызывающих явных симптомов отравления, он увеличивает нервно-мышечную возбудимость, особенно возбудимость периферических нервов (Frank, Stern, Nothmann). У кошки, помимо повышения нервно-мышечной возбудимости, от гуанидина и от метилгуанидина наступают спастическая ригидность и дрожание. Как при всяких судорогах, при судорогах гуанидиновых бывают нарушения азотного обмена, нарушения накопления гликогена в печени, смещение концентрации кальция и неорганического фосфора в крови. Paton и Findley, на основании приведенных данных, высказались вполне категорично: паратиреопривные и тетанические расстройства зависят от накопления в организме гуанидина и метилгуанидина.

Теория отравления образующимися в кишечнике аминами выдвинута Синельниковым и поддержана Dragstedt'ом и Peacock'ом. Dragstedt считает, что тетаническое состояние у паратиреоидектомированного животного наступает вследствие всасывания из кишок каких-то продуктов белкового распада, вероятно, аминов, образующихся под влиянием протеолитической активности бактерий. Аргументом в пользу такого предположения Kenneth, Phillips, Sudan, Dragstedt приводят угнетение при тетании антитоксической функции

печени. В пользу такого предположения нередко приводится указание на особую вредность для паратиреоидектомированного животного мясного режима. В этом отношении паратиреоидектомированное животное похоже на животное с прямой фистулой Экка, т. е. на животное, у которого кровь, оттекающая от кишечника и содержащая продукты, всосавшиеся из кишок, поступает в общее кровообращение, минуя печень. Для таких животных мясное кормление тоже весьма неблагоприятно. Оно тоже вызывает у них отравление.

Итак, теория токсического происхождения паратиреопривной тетании или теория антитоксической функции паращитовидной железы базируется на сходстве состояния паратиреоидектомированного животного с состоянием животного чем-то отравленного, на обнаружении некоторых токсических веществ в организме паратиреоидектомированного животного и на увеличенной чувствительности паратиреоидектомированного животного к многим отравлениям. Однако, всякое извращение обмена, чем бы оно ни вызывалось, без всякой потери способности к детоксикации, всегда сопровождается явлениями интоксикации и аутоинтоксикации. Достаточно вспомнить состояние организма при переутомлении, при перегревании, при лихорадке, при диабетической коме, при надпочечниковой недостаточности, при росте злокачественной опухоли, чтобы стало ясно, что в этом нет ничего специфического. Также нет ничего специфического в повышении чувствительности к разным токсическим влияниям: оно бывает при самых разнообразных патологических состояниях.

Регуляция секреторной деятельности паращитовидной железы

Каким путем осуществляется регуляция гормональной активности паращитовидной железы, невыяснено. Контроль со стороны нервной системы неизвестен. Раздражение шейного симпатического нерва не вызывает изменения кальцемии (Dragstedt), которое должно было бы быть, если бы симпатическое раздражение вызывало стимуляцию или торможение паратиреоидной активности. Так же не меняется от раздражения симпатического нерва на шее и концентрация неорганического фосфора в крови, что должно было бы быть, если бы раздражение симпатического нерва вызывало стимуляцию или торможение паращитовидной железы. Нервы эпителиальных телец — скорее сосудодвигательные, чем секреторные нервы. Опыты с пересадкой в случае удачной трансплантации показали, что паращитовидная железа некоторое время функционирует удовлетворительно, будучи разобщенной с иннервацией. Предположение о регуляции

паращитовидной железы через посредство гипофиза недостаточно обосновано. Правда, после удаления гипофиза паращитовидная железа подвергается дегенерации и атрофии. Но, во-первых, после удаления гипофиза с его ростовым гормоном, особенно после удаления его у молодого животного, рост нарушается во всем организме, и атрофическим и дегенеративным изменениям подвергаются почти все, если не все органы и ткани. Но как раз атрофия паращитовидной железы при гипофизарной недостаточности—явление непостоянное. Так, у гипофизэктомированных собак дегенеративные изменения в эпителиальных тельцах наступают в двух третях всех случаев (Houssay, Sammartino). Гипофизэктомия приводит паращитовидные железы в атрофическое состояние у крысы (Smith), но не у собаки (Aschner). Так же неспецифично ростовое влияние на паращитовидную железу гипофизарных гормональных препаратов.

Вероятный раздражитель секреторной активности паращитовидной железы—низкая концентрация кальция в крови. Вероятно, что по отношению к паращитовидной железе кальция имеет такое же регулирующее значение, как гликемия по отношению к поджелудочной железе. Недостаток кальция в пище вызывает у экспериментального животного гипертрофию паращитовидной железы. Sinclair описал усиление секреции от искусственно вызванной низкой концентрации кальция и от высокой концентрации неорганического фосфора в крови. Паращитовидная железа гипертрофируется при D-витаминном голодании вследствие отрицательного баланса кальция и плохого всасывания кальция у рахитичных животных (Albright). Значительно гиперплазируется паращитовидная железа у крысы при длительном содержании ее на пищевом режиме с малым количеством кальция (Lucke). Такой режим вызывает гиперплазию паращитовидной железы и у кур (Marine). У собаки постоянное отведение желчи через фистулу желчного пузыря обуславливает значительную потерю кальция. Паращитовидная железа при этом увеличивается (Dietrich). Интересно, что эта гиперплазия сопровождается потерей кальция костями и морфологическими изменениями скелета, весьма напоминающими изменения при фиброзном остеите Recklinghausen'a (Lewi).

Влияние паращитовидной железы на обмен веществ

Заключения о роли паращитовидной железы в обмене веществ делаются на основании, во-первых, исследования извращения обмена при паратиреоидной гипофункции или дисфункции и, во-вторых, исследований обменных реакций на введение препаратов паращитовидной железы.

При исследовании обмена при паратиреоидной недостаточности должно различать проявления специфические и неспецифические. Судорожное состояние, гиперкинез, сопровождающий острую паратиреоидную недостаточность, само по себе, независимо от причины его вызывающей, характеризуется некоторыми нарушениями обмена, как ацидоз, дизоксидация, потеря гликогенного запаса, накопление шлаков азотного обмена. Такие нарушения обмена, наблюдающиеся при паратиреоидной тетании, хотя они при ней и постоянны, для нее неспецифичны. Это—результат гиперкинеза, бывающий при всяком гиперкинезе.

Главное и специфическое действие паратиреоидного гормона—влияние его на кальцийный обмен и, в связи с этим влиянием, влияние на фосфорный обмен. Удаление паратитовидных желез вызывает, как правило, уменьшение содержания кальция в крови. Паратиреоидэктомизированные кролики погибают при 5—9 мг% кальция, т. е. при понижении кальцемии до половинного против нормы уровня. У собаки после тотальной паратиреоидэктомии концентрация кровяного кальция начинает уменьшаться в ближайшие после операции часы и уменьшается равномерно до гибели животного. После неполной паратиреоидэктомии кальцемиа тоже уменьшается, но медленнее и слабее, чем после паратиреоидэктомии тотальной. Кальций крови почти целиком находится в плазме. Наличие его в форменных элементах сомнительно. Многие исследователи считают форменные элементы крови лишенными кальция. Часть кальция плазмы свободна и ионизирована. Эта часть проходит через полупроницаемую перегородку. Поэтому эта фракция называется дифузибельным кальцием. Другая часть кальция (приблизительно 30—40% всего кальция плазмы) связана коллоидами, главным образом белками крови. Это—недифузибельный, или связанный кальций. При паратиреоидной недостаточности потеря кальция происходит преимущественно за счет дифузибельного кальция. Содержание его у паратиреоидэктомизированного животного уменьшается с нормальных 5—7 мг% до 2—3 мг%. Возможно, что потеря главным образом дифузибельного кальция, помимо отрицательного баланса его, зависит и от ограничения ионизации кальциевых соединений, т. е. от более прочного связывания кальция плазматическими белками. Сыворотка кошки в острой паратиреоидной недостаточности уменьшает амплитуду сокращения изолированного сердца лягушки. Это влияние зависит от недостатка в такой сыворотке ионизированного кальция. Прибавление кальция к сыворотке паратиреоидэктомизированной кошки это влияние исключает (Trendelenburg, Goebel).

Помимо гипокальцемии, паратиреоидная недостаточность характеризуется нарушением регуляции кальцемии. Например, введение фтористого натрия вызывает уменьшение концентрации кальция в плазме и нормального и паратиреоидектомированного животного. Но у нормального животного такая гипокальцемия выравнивается значительно быстрее (Gerschmann). Паратиреоидектомированное животное значительно хуже, чем нормальное, переносит введенное введение щавелевой кислоты, связывающей и осаждающей кальций. Гипокальцемию, вызванную недостатком пищевого кальция, значительно легче выровнять введением кальциевых солей, чем гипокальцемию паратиреопривную.

Содержание кальция при паратиреопривной тетании уменьшается и в спинномозговой жидкости. В спинномозговой жидкости кальция меньше, чем в плазме, — 4,3—5,6 мг/о (Depisch) или 5,95 мг/о (Lickint), или 5,3—8,4 мг/о (Berensey). После удаления паращитовидных желез содержание кальция в спинномозговой жидкости уменьшается, но в меньшей степени, чем в плазме.

Если паращитовидные железы удалить у животного в состоянии лактации, содержание кальция в молоке уменьшается прогрессивно до прекращения лактации. В молоке нормальной собаки содержание кальция составляет 0,119—0,284%, в среднем 0,212%, после паратиреоидектомии — 0,115—0,214, в среднем 0,170% (Parhon, Cernatesco, Ornstein). Молоко собаки в латентной тетании содержит меньше, чем в норме, неорганических компонентов, особенно — меньше кальция и фосфора. Изменение концентрации кальция в молоке при хронической тетании соответствует изменению кальцемии. Перевод паратиреоидектомированной собаки с молочного рациона на мясной, что у нормальной собаки не отражается на содержании кальция в молоке, наряду с ухудшением общего состояния, вызывает еще большее уменьшение содержания кальция в молоке (Mathieu).

В ряде случаев паратиреоидной недостаточности содержание кальция уменьшается и в головном мозге. Так, в сером веществе мозга у нормальной собаки среднее содержание кальция составляет 18,5 мг/о, а у паратиреоидектомированной — 13,3 мг/о. В белом веществе мозга у нормальной собаки содержатся в среднем 20,4 мг/о кальция, а у паратиреоидектомированной — 18,5 мг/о (Parhon, Cahane). Однако, это уменьшение непостоянно. Нередко у животных, погибших в тетанических судорогах, содержание кальция в головном мозге оказывается нормальным. Описаны также случаи нормальной или почти нормальной кальцемии при выраженной паратиреопривной тетании. Введением кальция

с пищей или введением его в кровь паратиреоидэктомированному животному если и удастся улучшить состояние животного, то только на короткое время. С другой стороны, Traubenhaus приводит случай успешного гормонального лечения паратиреопривной тетании у человека, когда при ясно выраженном клиническом улучшении содержание кальция в крови смещалось незначительно и ненадолго. Получается впечатление, что помимо дефицита кальция, при паратиреопривной тетании как-то изменяются условия физиологического действия кальция. Кальций становится как бы неактивным без гормона паращитовидной железы. Эту неактивность кальция или потерю реактивности к кальцию при паратиреоидной недостаточности демонстрируют опыты с фагоцитозом. Кальцийные соли в низкой концентрации тормозят подвижность лейкоцитов крови и значительно уменьшают фагоцитарную их активность. У паратиреоидэктомированного животного, наряду с повышением подвижности и фагоцитарной активности лейкоцитов крови, реакция их на кальцийные соли оказывается утраченной (Медведева). Не говорят ли эти данные в пользу ионно-эндокринной теории Богомольца, который высказал предположение, что гормоны, вступая в комплексные соединения с ионами, и сами приобретают определенную физиологическую активность и этим ионам придают физиологическую активность?

Изменение кальцийного обмена, вызываемое недостаточностью паращитовидной железы, сопровождается нарушением обмена и некоторых других неорганических компонентов. Наиболее отчетливо выражено это одновременное нарушение обмена по отношению к неорганическому фосфору, содержание которого в крови, как правило, увеличивается. Увеличение концентрации фосфора при паратиреоидной недостаточности настолько постоянно, что некоторые исследователи даже считают нарушение фосфорного обмена первичным, нарушение кальцийного обмена — следствием изменения фосфорного обмена. Ограничение выделения фосфора почками после удаления паращитовидных желез известно с 1911 года (Greenwald). Порог выделения фосфора при паратиреоидной недостаточности повышается. В результате ретенции фосфора, согласно теории первичного нарушения фосфорного обмена, наступает гипокальцемика. Эта зависимость в обмене фосфора и кальция подчеркивается наблюдением, что избыток кальция в пище улучшает состояние паратиреоидэктомированного животного, тогда как избыток фосфора, наоборот, ухудшает его. Удаление паращитовидной железы вызывает гиперфосфатемию за счет увеличения концентрации главным образом неорганического фосфора, отчасти органи-

ческого фосфора, но не липоидного, концентрация которого остается без изменения (Parhon, Werner).

Исследование обмена магния при тетании не дало определенного результата. У людей, больных тетанией, содержание в крови магния—общего и ультрафильтрабельного—оказалось нормальным. Frugoni описал увеличение содержания магния в теле крысы от паратгормона. Но, по данным Soro и Pisa, наоборот, содержание магния от паратгормона уменьшается. При этом уменьшается и относительное содержание его в зольном остатке.

Попытка связать гипопаратиреоидный алкалоз с нарушением хлоремии или распределения хлора между плазмой и форменными элементами крови тоже не удалась, так как в хлоремии никакого существенного изменения после удаления паращитовидной железы не наступает. Для примера можно привести числовые данные Parhon'a и Derevici: в эритроцитах у нормальной собаки содержание хлора составляет 0,185—0,210%, в среднем 0,198%, у паратиреоидэктомированной—0,177—0,246, в среднем 0,208%; в плазме у нормальной собаки содержание хлора составляет 0,384—0,410%, в среднем 0,390%, у паратиреоидэктомированной 0,360—0,423%, в среднем 0,373%.

Итак, среди различных звеньев обмена для паратиреопривной тетании наиболее характерно, быть может, единственно характерно нарушение обмена кальция и фосфора в виде отрицательного баланса кальция с гипокальциемией и в виде положительного баланса фосфора с гиперфосфатемией. Согласно с этим, активные препараты паращитовидной железы, как и паратиреоидные трансплантаты, вызывают увеличение содержания кальция и уменьшение содержания фосфора в крови. Механизм влияния паращитовидной железы на кальцийный и фосфорный обмен неясен. Однако, вряд ли это влияние сводится к влиянию только на выделение кальция и фосфора почками и кишками, как это допускают Neufeld и Collip. Tweedy привел данные об отсутствии изменения содержания кальция в крови и в тканях после введения паратиреоидных препаратов животному после удаления почек или после перевязки мочеточников, т. е. в условиях, в которых невозможно усиленное почечное выделение фосфора. По данным Neufeld'a и Collip'a, у кошек, собак и крыс после нефректомии паратиреоидный гормон не вызывает гиперкальциемии. Также не бывает гиперкальциемии у животных с перевязанными мочеточниками. Гиперкальциемия не наступает при анурии, вызванной нейро-гипофизарным препаратом. Если у животного с перевязанными мочеточниками снять лигатуры с мочеточников и ввести им паратиреоидный гормон, то наряду с восстановлением

диуреза и с усилением выделения фосфора, наступает гиперкальцемию. Если у животного после введения гормона поддерживать фосфатемию на нормальном уровне введением фосфорнокислой соли, гиперкальцемию от паратиреоидного гормона не бывает (Neufeld, Collip). Эти данные рассматриваются как доказательство первичного влияния паратиреоидного гормона на фосфорный обмен, главным образом на выделение фосфора почками. Как реакция на это влияние, наступает изменение концентрации кальция в крови. Эти данные были бы убедительными, если бы они не встретили возражений, основанных на экспериментальном и на клиническом наблюдении. Многочисленные исследования показали, что паратиреоидный гормон вызывает фосфатный диурез. Но диурез этот наступает после повышения кальцемию. При нарушении выделительной способности почек усиленного выделения фосфора от введения гормона нет. Но гиперкальцемию при этом бывает. Таким образом, получается впечатление, что гиперкальцемию вызывающее влияние осуществляется независимо от влияния гормона на почки и, может быть, независимо от влияния его на фосфорный обмен (Goadby, Stacey). Фосфатемия, повышенная в разгар тетании, понижается после введения паратиреоидного гормона, но только временно. Дальше фосфатемия снова увеличивается, хотя кальцемию при этом остается на уровне, близком к нормальному (Albright, Esau, Stolaud).

Другой возможный механизм влияния паратиреоидного гормона на кальцемию — мобилизация кальция костей. Этот механизм кажется особенно вероятным, если сопоставить эффект от введения гормона с клинической картиной гиперпаратиреоидизма (см. дальше).

У человека гиперкальцемию реакция на паратиреоидный гормон выражена слабее, чем у большинства животных. Максимум реакции наступает через 2 часа после введения гормона. Вместе с изменением концентрации кальция в крови изменяется и гальваническая возбудимость нервов и мышц. Прирост кальцемию происходит за счет повышения концентрации ультрафильтрующегося кальция. Содержание коллоидно связанного кальция при этом не меняется. Паратиреоидный гормон увеличивает содержание кальция и в спинномозговой жидкости. Но подобно тому, как при паратиреоидной недостаточности содержание кальция в спинномозговой жидкости понижается позже и в более слабой степени, чем в плазме, так и под влиянием гормона оно увеличивается медленнее и слабее, чем в крови (Berenscy). На содержание кальция в молоке паратиреоидный гормон влияния, повидимому, не оказывает. Так, по данным Parhon'a и Ornstein'a,

в молоке контрольной собаки кальций содержится в количестве 0,127—0,162%, в молоке гормонизированной собаки—0,121—0,178%. Иногда после введения гормона содержание кальция в молоке несколько увеличивается, иногда несколько уменьшается, т. е. гормон не оказывает на него определенного влияния.

Данные о влиянии паратиреоидного гормона на содержание кальция в тканях немногочисленны и неопределенны. Так, Parhon и Derevici нашли неопределенное изменение содержания кальция в мозге кролика и свинки после введения паратиреоидного гормона. У свинки содержание кальция в костях от введения по 1—5 единиц Collip'овского гормона в течение 7—28 дней не меняется. Однократное введение больших доз (40—100 единиц) у некоторых свинок вызывает резорбцию кальция костей (Cohn, Stöhr). Паратгормон в нетоксической дозе не вызывает существенного изменения содержания кальция и в почках. Parhon и Cahane приводят такие данные: у контрольных свинок количество кальция в почке колеблется от 21 до 33 мг%; после введения паратиреоидного гормона—от 22 до 34 мг%. У контрольных кроликов содержание кальция в почке колеблется от 15 до 23 мг%, после введения паратгормона—от 19 до 20 мг%. В желудке речного рака *astacus fluviatilis* содержатся известковые конкременты, исчезающие во время линьки. При рассасывании этих конкрементов во время линьки кровь рака обогащается кальцием. После десятидневного введения ракам паратгормона по 1,5 единицы в день размер конкрементов несколько уменьшается, но относительное количество кальция в них увеличивается. Однако, абсолютное количество увеличивается очень незначительно (Parhon, Derevici).

Влияние на кальцемию, особенно на кальцемию, пониженную вследствие недостаточности паратитовидной железы, и на фосфатемию, особенно на фосфатемию, повышенную вследствие недостаточности паратитовидной железы,—есть наиболее характерное влияние гормональных паратиреоидных препаратов—высушенной железы, мацерата ее, активных вытяжек, паратотала, паратирина, паратгормона. Таково же влияние трансплантации железы в условия и рассасывания пересаженной железы, когда в кровь поступают продукты распада паратиреоидной ткани, и в условиях более или менее длительного приживания трансплантата, когда в кровь поступают продукты жизнедеятельности переживающей железы.

Помимо непосредственного гиперкальцемизирующего влияния, паратиреоидному гормону свойственно регулирующее влияние на кальцемию. Во-первых, влияние гормона значительно сильнее выражено у гипокальцемизированных животных, осо-

бенно у животных тетанических. Во-вторых, осторожная гормонизация у животных с высоким уровнем кальция крови вызывает не дальнейшее повышение, но понижение этого уровня. В-третьих, в условиях одновременного влияния двух гиперкальцемизирующих агентов, как паратиреоидный гормон и глюконовокислый кальций, гормон оказывается агентом, препятствующим повышению кальцемии. Та же доза гормона, введенная животному без глюконата кальция, вызывает гиперкальцемию (Romschow). Таким образом, паратиреоидный гормон не только повышает содержание кальция в крови, но и регулирует, нормализует уровень кальцемии. Такое представление о действии гормона вполне согласуется с данными о нарушении или о потере способности к регуляции кальцемии при недостаточности паращитовидной железы.

Подобно тому, как при недостаточности паращитовидной железы нарушения прочих форм обмена, помимо минерального, нехарактерны и, по всей вероятности, вторичны, так и изменения прочих форм обмена под влиянием паратиреоидного гормона нехарактерны и, по всей вероятности, вторичны. Так, паратиреотропный гормон незначительно увеличивает содержание магния в крови (Greenberg, MacKay). Содержание остаточного азота и креатинина в сыворотке нормальных животных от введения нетоксических доз паратиреоидного гормона не меняется (Hajós, Mazgon).

Как было упомянуто раньше, нарушение углеводного обмена при острой недостаточности паращитовидной железы является не столько непосредственным следствием гормонального выпадения, сколько результатом вызванного этим выпадением гиперкинеза. Таков механизм потери печеночного гликогена, гипергликемии и ацидоза при судорогах и гипогликемии после судорожных припадков. По всей вероятности, нарушения углеводного обмена при паратиреопривной тетании можно рассматривать как патологические аналоги физиологической гипергликемии работы и физиологической гипогликемии утомления. Если введением гормона паращитовидной железы или паратиреоидной трансплантацией удастся предотвратить или прекратить тетанические судороги, то удастся ликвидировать и вызываемые паратиреоидной недостаточностью нарушения углеводного обмена. Такое выравнивание гипогликемии наряду с выравниванием гипокальцемии при введении гормона в судорожном периоде тетании наблюдал Coelho.

Паратиреоидная интоксикация

Гормон паращитовидной железы, вводимый в избыточном количестве, ядовит. Повторное введение большого количества

паратгормона приводит животное в состояние смертельной кахексии, сопровождающейся азотемией и гиперкальциемией (Collip). Длительное введение избыточных доз гормона вызывает ряд типичных изменений минерального обмена и трофического состояния тканей. Из животных особенно чувствительны к токсическому влиянию паратиреоидного гормона собаки. От введения большой дозы препарата кальциемия у собаки повышается до 20 мг⁰/₀ и выше. Наряду с увеличением содержания кальция повышается содержание остаточного азота и неорганического фосфора. Масса крови уменьшается за счет потери кровью воды. Свертывание крови ускоряется. После периода острого отравления с одышкой, кровавой рвотой, диареей наступает смертельный коллапс. На вскрытии после острого отравления обнаруживаются массовые тромбы и кровоизлияния в желудке, в кишках, в почке. Причина смерти при остром отравлении паратиреоидным гормоном не выяснена. Однако, вряд ли она связана непосредственно с гиперкальциемией. Во-первых, сама гиперкальциемия при смертельном отравлении остается в пределах, совместимых с жизнью. D-витаминными препаратами можно поднять кальциемию до высшего уровня, и животное остается живым. Во-вторых, нередко животное погибает от паратиреоидного гормона при умеренной гиперкальциемии.

Кролики, свинки и крысы к токсическому влиянию паратиреоидного гормона менее чувствительны, чем собаки. Поэтому эти животные более пригодны для исследования хронического паратиреоидного отравления.

Случаи отравления паратиреоидным гормоном известны и у человека. „Опыты на людях Ольбрайта с сотрудниками, Эльвора с сотрудниками показали гиперфосфатурию, гиперкальциурию, гиперкальциемию и гипофосфатемию. При введении больших доз неорганический фосфор крови повышался, появлялась мышечная слабость, боли в костях. С экспериментом иногда граничит лечебное назначение. Хантер и Об, введя больному с свинцовым отравлением в течение недели 365 единиц паратгормона, получили гиперкальциемию до 19,8 мг⁰/₀ и гиперфосфатемию до 6 мг⁰/₀. Известен случай колоссальной передозировки паратгормона у 5-летнего ребенка, которому по поводу геморрагической пурпury, вместо 20 единиц в течение 5 дней вводилось по 100 единиц. На второй день у ребенка появилась рвота, на третий—сильное снижение слуха, на четвертый—резкая слабость и усиление рвоты, на пятый—сопорозное состояние и температура 39°. Кальций крови 19,6 мг⁰/₀, фосфор 4,4 мг⁰/₀. В костях при рентгенографии ничего особенного не обнаружено. Паратгормон отменили и к одиннадцатому дню ребенок был здоров“ (Хворов).

Причина гиперпаратиреоидной гиперкальцемии — мобилизация кальция костей. Только в случаях очень быстрого смертельного отравления не удается обнаружить изменений в костях, когда эти изменения не успевают развиться до морфологически различимой степени, как животное уже погибает. Обычно для получения характерных изменений в костях требуется гипергормонизация в течение месяцев. Быстрое развитие изменений в костях описывается как исключение. Так, Seta описал у животных типичное изменение в костях в виде фиброзного остеита, развившегося в течение 5 дней. Leriche, Jung и Surey наблюдали развитие остеита в течение 8 дней. Однако, Rutishauser, Broceard и Bianchi обнаружили морфологически признаки резорбции костей уже через 4 часа после введения гормона. Костный мозг при этом гиперемирован. Эндостальная мембрана хорошо различима. Через 7 часов после введения гормона — увеличение числа остеокластов. Через 10 часов, если введение гормона не повторяется, реакция стихает до *restitutio ad integrum*.

Гиперкальцемия и гиперкальциурия, вызванные введением больших доз гормона, обуславливаются размножением и усиленной активностью остеокластов (Pugsley). Таким путем развивается остеодистрофия с разрастанием большого числа остеокластов, напоминающая остеодистрофию при клиническом фиброзном остеите. У свинки от введения больших доз паратиреоидного гормона резорбция костей сопровождается образованием лакун. Дальше наступают фиброзное замещение кости, образование остеидной ткани, множественные кровоизлияния в костях. Если во время прекратить введение гормона, реакция прекращается, и образуется новая кость. У собаки изменения от больших доз паратиреоидного гормона те же. Резорбция, только без фиброзного замещения, происходит и от малых количеств гормона. При длительном введении больших, но несмертельных количеств гормона наблюдаются лакунарная резорбция, образование кист, фиброзное замещение кости. У кролика от избыточной гормонизации наступает остеокластическая резорбция кости с образованием фиброзного костного мозга, что весьма напоминает морфологическую картину при болезни Recklinghausen'a (Rutishauser). Аналогичные изменения скелета, соответствующие изменениям при клиническом фиброзном остеите, описаны и у крысы в условиях избыточной паратиреоидной гормонизации (Joffe). Таким образом, у разных животных избыточное введение паратиреоидного гормона вызывает одинаковое патологическое состояние: резорбцию кости, мобилизацию отложившегося в костях кальция, в результате чего наступают гиперкальцемия и гиперкальциурия,

фиброзное замещение костной и костномозговой ткани.

Кальций, мобилизованный под влиянием избыточной паратиреоидной гормонизации, циркулирует в крови, выделяется почками и кишками и откладывается в тканях. Отложению кальция подвержены все ткани, особенно ткани поврежденные. Особенно подвержена импрегнации кальцием почка. Возможно, что это связано с экскрецией кальция. Обызвестляются и сердце, легкие, аорта, желудок, кишки. Паратгормон и паратирин вызывают у свиней накопление кальция в коже и в подкожной клетчатке с пропитыванием кальцием подкожного жира. Сначала кожа подвергается инфильтрации. Потом наступают деструкция эпидермального слоя, отек кожных придатков, кальцийная инфильтрация всех элементов кожи. В третьей фазе — разрастание соединительнотканного слоя и атрофия эпителия (Leriche, Junge, Sureyya). Эти постепенно развивающиеся, вызываемые длительной избыточной паратиреоидной гормонизацией изменения очень похожи на изменения кожи при клинической склеродермии, предположение о гиперпаратиреоидном происхождении которой было высказано в 1929 г. Pautrier и Zorn'ом. Заболевание кожи, клинически и морфологически похожее на склеродермию у человека, вызывал введением паратиреоидного гормона и Seyle.

Patey описал спонтанное заболевание у кур, выражающееся утолщением костей грудины и конечностей до исчезновения в костях полости. В костях черепа и в позвонках изменений не было. Микроскопия выявила в измененных костях комбинацию остеогенеза с разрушением кости, с многочисленными остеокластами, с многоядерными клетками, с фиброзными образованиями, заполняющими образующиеся полости. По периферии этих фиброзных узлов и полостей располагаются веретенообразные соединительнотканые клетки и клетки, похожие на звездчатые элементы печени. Паращитовидные железы у кур с таким поражением скелета оказались гипертрофированными.

Гиперпаратиреоидизм у человека

Гиперпаратиреоидизм у человека дифференцирован сравнительно недавно. В многих больших руководствах по эндокринологии о нем вовсе не упомянуто или упомянуто вскользь. Так, ничего не пишут о гиперпаратиреоидизме ни Lucien, Parisot и Richard в своем *Traité d'endocrinologie* (1934), ни Pende в руководстве, опубликованном на русском языке в 1937 г. Ничего не написано о гиперпаратиреоидизме в *Traité de physiologie normale et pathologique* в главе о glandules parathyroïdes

(Garnier, Turpine 1928). В курсе эндокринологии Biedl'я (1922, *Innere Sekretion*) в главе о гиперфункции и дисфункции паращитовидной железы описаны *myatonia periodica*, *myasthenia gravis pseudoparalytica* (Jolly), *paralysis myasthenica* (Oppenheim), *osteomalacia*. В „Основах эндокринологии“ Шервинского и Сахарова, в главе о „болезнях, связанных с гиперфункцией паращитовидной железы“, написанной Бродским, упомянуты *myasthenia pseudoparalytica*, дрожательный паралич, или болезнь Parkinson'a и *myasthenia dystrophica*. Оппель, Mendel, Leriche в число клинических форм гиперпаратиреозидизма включили болезнь Recklinghausen'a, анкилозирующий полиартрит, склеродермию. Гиперплазия паращитовидных желез, связанная с гиперфункцией их, может быть, как об этом было упомянуто раньше, реактивного, или компенсаторного и неопластического характера. При клиническом гиперпаратиреозидизме в паращитовидной железе можно видеть все переходы от простой гиперплазии через типичную аденому до совершенно атипичного новообразования. Чаще всего аденоматозному разрастанию подвергаются главные клетки. Из 50 случаев гиперпаратиреозидизма, прошедших через Масачузетский госпиталь, на операции или на вскрытии в 41 случае были найдены аденомы в одном эпителиальном тельце, в 3 случаях—аденомы в двух тельцах, в 6 случаях—неопуховая гиперплазия с увеличением общей массы паратиреоидной ткани в 40—100 раз, по сравнению с нормальным размером.

Гиперпаратиреоидные поражения костной системы

Osteitis fibrosa cystica generalisata — заболевание костной системы, описанное впервые Recklinghausen'ом в 1891 г. В сборнике, посвященном 70-летию Virchow'a, Recklinghausen описал, как системный хронический воспалительный процесс, изменение костной ткани с образованием костных кист, с редукцией и выраженной порозностью кости. Он назвал это заболевание *osteitis fibrosa cystica generalisata*. Дальнейшее исследование заставило отказаться от признания этого заболевания воспалительным и признать его дистрофическим (Frankenheim, Stenholm). В литературе это заболевание описывается под названиями *osteitis fibrosa cystica generalisata* (Recklinghausen), или *dystrophia fibrosa cystica generalisata v. Recklinghausen* (Stenholm), или *calcinosis universalis*, или *calcinosis circumscripta*, или *ostéose parathyroïdienne*, или гиперпаратиреозидизм, или гиперпаратиреоидная остеодистрофия. Значительно позже первого описания при этом заболевании была обнаружена гиперплазия паращитовидных желез. Эта гиперплазия часто,

но не всегда имеет характер гиперплазии опухолевой. В кости—увеличение числа остеокластов. Костная строма разрастается, усиленно метаплазирует, но не окостеневает и подвергается фиброзу. Иногда кость приобретает вид настоящей опухоли, состоящей из остеобластов и остеокластов. В фиброзных образованиях возникают кисты, состоящие из соединительнотканного мешка, наполненного жидким содержимым. Кость, потерявшая минеральные компоненты, разрыхляется благодаря декальцинации и легко ломается. Фиброзная ткань прорастает костный мозг. На месте костного мозга и компактного слоя кости разрастается фиброзная ткань с большим числом гигантских клеток, со следами часто бывающих в таких образованиях кровоизлияний. Такие скопления фиброзной ткани с отложением гемосидерина и с многочисленными инфильтрирующими их гигантскими клетками, такие „бурые опухоли“ Recklinghausen считал саркомами, к каковому мнению присоединились Almertini, Haberer, Weigert. В настоящее время природа этих опухолей остается невыясненной. С одной стороны, они уменьшаются размером после удаления паращитовидной железы, что говорит против их саркоматозной природы. Но, с другой стороны, они часто рецидивируют, хотя и не дают метастазов. Хворов описывает эти образования состоящими „из большего или меньшего количества гигантских клеток, изолированно или группами лежащих среди одноядерных элементов и большого количества преколлагенных волокон. Внутри одноядерных, а иногда и гигантских клеток наблюдаются скопления гемосидерина, придающие новообразованию бурый цвет. Иногда здесь же, среди элементов ткани видны кистозные расширения, сообщающиеся друг с другом. В виду того, что гигантские клетки морфологически сходны с остеокластами, французские авторы (Льевр) называют „бурые опухоли“ остеокластомами. Костный мозг, с одной стороны, вытесняется фиброретикулярной тканью, с другой стороны, в костях, имеющих обычно жирный мозг, мы встречаем миелоидный мозг, как правило, в состоянии гиперплазии. В далеко зашедших случаях скелет как таковой исчезает. От костей иногда остаются лишь периостальные трубки, заполненные фиброретикулярной тканью. Кости свободно режутся ножом, а череп, таз, грудная клетка могут сжиматься, как резина“. Рентгенологическая картина генерализованного фиброзного остеита вполне похожа на рентгенологическую картину множественного миелоза.

В 1925 г. Hoffheintz собрал в литературе описание 45 случаев паратиреоидных опухолей. Из них в 27 случаях опухоль сопровождалась дистрофическими изменениями скелета. В 17 из этих 27 случаев была типичная болезнь Recklinghausen'a.

Остеомаляция. В 1906 году Erdheim описал случай остеомалиции с значительным увеличением эпителиальных телец. В течение следующего года он наблюдал еще семь подобных случаев. Гипертрофия доброкачественная и опухолевая локализуется в одном эпителиальном тельце, иногда захватывает несколько или даже все паращитовидные железы. В случае, описанном Bauer'ом, в одном эпителиальном тельце была найдена аденома, остальные оказались гипертрофированными. В случае остеомалиции, описанном Hohlbaum'ом, все четыре эпителиальных тельца были увеличены. Schlagenhauer нашел аденому паращитовидной железы у больной остеомалицией. Гиперпластические изменения в паращитовидных железах при остеомалиции находили Strada, Todyo, Thomas и другие. Гиперплазия и опухоль обнаруживаются в паращитовидных железах при старческом остеопорозе, при старческой остеомалиции, при деформирующем артрите (Askanazy, Morineus, Maresch, Schmorl). Однако, возможность развития остеомалиции без морфологических изменений в паращитовидной железе, с одной стороны, и существование гиперплазии и опухоли паращитовидной железы без симптомов остеомалиции и остеопороза, с другой стороны, заставляют Biedl'я высказываться относительно патогенетического значения гиперпаратиреозидизма при остеомалиции довольно осторожно: „гиперплазия эпителиальных телец не есть постоянная находка при остеомалиции, параллелизма между тяжестью заболевания и изменениями в паращитовидных железах нет; однако, эпителиальным тельцам должно приписать особое значение в патогенезе остеомалиции“.

Поражение мышечной системы при гиперпаратиреозидизме

Противоположность нервных и мышечных проявлений при паратиреоприивной тетании и *myasthenia gravis* дало повод Chvostek'у признать миастению следствием дисфункции или гиперфункции паращитовидной железы. Эргографическая кривая и реакция мышц на электрическое раздражение у больных миастенией подобны эргографической кривой и реакции на электрическое раздражение мышц у собаки после введения большого количества гормонального паратиреозидного препарата (Маркелов). Однако, в ряде случаев опухоли паращитовидной железы доброкачественные и злокачественные не сопровождаются миастеническими симптомами. И наоборот, не всегда при выраженной миастении в паращитовидной железе обнаруживаются признаки гиперплазии (Haberfeld). Помимо миастении, мышечная система поражается при дисфункции и гиперфункции паращитовидной железы с клини-

ческой картиной *myositis ossificans circumscripta traumatica*, *myositis ossificans circumscripta neurotica*, *myositis ossificans progressiva*, *calcinosis universalis* (Stern).

Поражение сосудов. Гиперпаратиреозидизм очень часто сопровождается изменениями в сосудах в виде кальцинации стенок аорты и крупных артерий и в виде хронического воспалительного состояния артерий и капилляров. Внутренний слой артерий утолщается настолько, что толщина его превосходит толщину всей стенки артерии. Увеличивается количество коллагенных волокон. Интима инфильтрируется жиром и лимфоцитами. Вся эта масса утолщенной внутренней оболочки импрегнируется кальцием. Помимо импрегнации кальцием, известь в виде наслоений или скоплений откладывается на внутренней поверхности и между эндотелием и средним слоем артерии. Известковые отложения проникают и в средний слой, тоже утолщенный и инфильтрированный жиром. Такая артерия очень легко становится непроходимой, чему способствует и повышенная при гиперпаратиреозидизме свертываемость крови. Как пример гиперпаратиреозидного поражения сосудов можно привести случай, описанный Шапиро, где гиперпаратиреозидизм остался при жизни нераспознанным, и где секция обнаружила диффузную остеодистрофию, обызвествление сосудов, опухоль паращитовидной железы. Случай этот интересен тем, что „при резко выраженном диффузном кальцинозе артерий внутренних органов и легких в отдельных костях отмечаются начальные и нерезко выраженные явления фиброзной дистрофии, что позволяет считать первое не следствием второго, а и то и другое одновременным проявлением дезорганизации кальцийного обмена в связи с нарушением функции паращитовидной железы“ (Шапиро). Герценберг нашла значительные отложения извести по венам печени и желудка и совершенное размягчение костей при вскрытии погибшего больного с диагнозом язвы желудка.

Известны случаи удачного лечения артериита и эндоартериита типа Bürger'a парциальной паратиреозидектомией. Так, Giordano приводит случай благоприятного влияния на периферический эндоартериит парциальной паратиреозидектомии. У этого больного, у которого эндоартериит был комбинирован с панкреатическим диабетом, до паратиреозидектомии были произведены симпатикотомия и удаление одного надпочечника, что не принесло никакого улучшения состоянию больного. Gomolli с успехом применил частичную паратиреозидектомию в трех случаях склеродермии с обтурирующим капилляритом. Bastai и Dagliotti описали пять случаев парциальной паратиреозидектомии у больных эндоартериитом, когда после операции, наряду с уменьшением гиперкальцемии, 57—12

исчезли боли. На больных конечностях повысилась температура, появилось потоотделение, зажили язвы, раньше не поддававшиеся никаким воздействиям.

При гиперпаратиреоидизме кальций откладывается в сердце под эндокардом, в мышечных волокнах, в соединительнотканых прослойках.

Известковые отложения при гиперпаратиреоидизме обнаруживаются во всех органах—в легком, в печени, в мозге, на мозговых оболочках, в коже, в желудке, в кишках, в железах внутренней секреции, т. е. кальцинозу могут подвергаться все внутренности. Хворов предлагает выделить особую группу заболеваний, наряду с остеопатиями, как болезнь Recklinghausen'a, остеопороз, остеомалация, наряду с гиперпаратиреоидным периферическим кальцинозом, гиперпаратиреоидные висцеропатии. Такие заболевания не так редки, как до сих пор считалось. Но они часто проходят нераспознанными. Таков, например, упомянутый случай, зарегистрированный Герценберг, где у погибшего при явлениях язвы желудка гиперпаратиреоидизм с значительным обызвествлением желудка был обнаружен только на вскрытии. Таков случай Хурчиной, когда у погибшего при явлениях заворота кишок на вскрытии оказалась генерализованная фиброзная остеопатия. Диспептические явления при опухоли паращитовидной железы с кальциемией до 20 мг/100 наблюдали Morel и Bonap. Случай скрытого, но все-таки диагностированного гиперпаратиреоидизма описывают Русаков и Хворов, подчеркивая следующие особенности своего случая. „1. Острота течения болезни, приводящая без особых осложнений к смерти. 2. Превалирование в клинической картине болезни, кроме болей в костях, симптомов слабости и чрезвычайной мышечной утомляемости, а в последние недели явлений гастропатии с беспричинной тошнотой и рвотой, сопровождающимися упорными запорами. 3. Неожиданная смерть, по всей вероятности, вследствие острого гиперпаратиреоза, как это бывает у экспериментальных животных при передозировке паратиреоидного гормона. 4. Следует также отметить, что анатомические изменения в почке в виде небольшого склероза паренхимы, развившиеся вследствие отложения в ней извести, не дают объяснения клиническим симптомам нарушения водного обмена, наблюдавшегося у больной (удельный вес мочи 1005, полидипсия). На основании вышесказанного, мы квалифицируем наш случай как гиперпаратиреоз с висцеральной, точнее гастральной симптоматикой по преимуществу“.

Особенно часто при гиперпаратиреоидизме страдает почка. Уже невооруженным глазом в почке больных гиперпаратиреоидизмом можно видеть известковые отложения в виде

более или менее крупных скоплений. Многие каналцы оказываются закупоренными этими известковыми отложениями и набухшим и десквамированным эпителием. При длительном существовании такого процесса почка постепенно прорастает фиброзной тканью. Кальцийные соли, выпадающие в пирамидах (nephrocalcinosis), являются причиной почечной недостаточности.

Известковые отложения у больных гиперпаратиреозом в виде кальцийных конкрементов обнаруживаются во всех полостях тела.

COLLEGE

[illegible]

Проф. Н. Б. МЕДВЕДЕВА
чл.-корресп. АН УССР

ГЛАВА ДВАДЦАТЬ ПЕРВАЯ

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Строение поджелудочной железы.
Недостаточность поджелудочной железы в условиях эксперимента.
Клинический диабет.
Попытки заместительной терапии гормональной недостаточности
поджелудочной железы.
Инсулин.
Химия инсулина.
Источник и судьба инсулина в животном организме.
Влияние инсулина на изолированные органы.
Влияние инсулина на организм.
Инсулиновая интоксикация и гиперинсулинизм.
Механизм действия инсулина.
Регуляция выработки инсулина.
Инсулярная ткань и железы внутренней секреции.
Липокайческое вещество.
Ваготонин.
Ангиоксил.

ПОДЖЕЛУД.

Строение подж.

Островковая ткань поджелудочной железы описана сравнительно недавно Лангерханса (Langerhans) в 1869 г. В то время ее не рассматривали как островки, а рассматривали как «межбулярные скопления» (Laguesse). Гистологически островки особенно сильно развиты у новорожденных. В поджелудочной железе встречаются скопления клеток, состоящие из светлых, полигональных клеток по 9—12 в каждом. Иногда толки ядрышек. Весь островок состоит из настоящих капиллярных сосудов. У взрослого животного встречаются клетки с ацидофильными гранулами и б) клетки с базофильными гранулами. Эти клетки вводят в панкреатический проток. Этот секрет в железе. У свинки в железе в 1 мм² ткани в среднем находится 10—15 островков. Эти островки являются скоплениями клеток.

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Проф. Н. Б. Медведева

Строение поджелудочной железы

Островковая ткань поджелудочной железы была дифференцирована сравнительно недавно. Она получила название „островков Langerhans'a“ по имени автора — Langerhans'a, — описавшего ее в 1869 г. В течение ряда лет многие авторы склонны были рассматривать острова Лангерганса как лимфатические фолликулы. Несколько позже островковая ткань описывалась как „межтубулярные скопления клеток—intertubuläre Zellhäufchen“ с особенно сильно развитой капиллярной сетью, напоминающей клубочковые образования почки (Kühne, Lea). Предположение о значении островковой ткани как железы без выводного протока с признанием эпителиального ее характера относится к 1893 году (Laguesse). Гистологическое исследование и особенно эмбриологические данные показали, что эта ткань особенно развита у новорожденных. Острова представляют собой скопления клеток, расположенные между ацинозной тканью поджелудочной железы без связи с выводными протоками, состоящие из светлых, полигональных, неправильно очерченных клеток по 9—12 μ в диаметре. Протоплазма их выглядит гомогенно. Иногда только в ней намечается неясная зернистость. Ядро крупно. Оно содержит по несколько мелких ядрышек. Весь островок окутан и пронизан обильными капиллярными сосудами, образующими, по выражению Laguesse'a, „настоящие капиллярные клубочки“.

У взрослого животного в островке различаются два вида клеток: а) клетки с ацидофильной, нерастворимой в спирте зернистостью и б) клетки с базофильной зернистостью, растворяющиеся в разведенном спирте, как инсулин. При введении в панкреатические сосуды красок janusgrün или neutralrot островки дифференцируются от внешнесекреторной ткани (Rosenberg). Этот способ позволяет подсчитать число их в железе. У свинки в дуоденальной части поджелудочной железы в 1 мм³ ткани содержатся до 17 штук островков, в селезеночной части—в среднем 31,3. В целой железе свинки насчитываются около 56 тысяч островков. В железе чело-

века в 1 мм^3 насчитываются 10—20 штук островков, в целой поджелудочной железе—больше миллиона (Clark). Островки обильно иннервируются миэлиновыми и амиэлиновыми нервами, которые образуют сплетения по поверхности островков (Gentes).

В эмбрионах человека, барана, свинки, мыши, собаки панкреатические островки на известном этапе развития тесно связаны с нервными ганглиями (Van Compenhaut, Ramez). Нервно-инсулярные комплексы, часто обнаруживаемые у зародышей, встречаются и у взрослых животных, но значительно реже, чем у зародышей. Они постоянны в поджелудочной железе человека, где морфологически эти комплексы различаются в трех видах (Sirnard). В железе взрослого человека содержатся свободные нервные ганглии, интертубулярные и контактирующие с экзокринной тканью поджелудочной железы. В условиях гипофизарной стимуляции (см. дальше) эти интертубулярные образования подвергаются гиперплазии (Roussy, Mosinger).

Расположение независимое от выводного протока, сильная васкуляризация островковой ткани поджелудочной железы, тесный контакт инсулярных клеток с капиллярами, особенно гистологическое обнаружение продуктов секреции в клетках с преимущественной концентрацией секрета на стороне, обращенной к капилляру, периодическое исчезновение этих продуктов из клетки, связанное с уменьшением клеточного размера,—эти данные задолго до бесспорного экспериментального доказательства придавали большую вероятность теории о значении островковой ткани как железы внутренней секреции (Gley).

Вопрос о генетической связи двух тканей поджелудочной железы остается спорным. С одной стороны, у костистых рыб железистая и островковая ткани располагаются раздельно одна от другой (Diamare). У телеостов островковая часть представляет собою вполне обособленный инкапсулированный узел (Rennie). Старые данные указывают, что ацинозная и островковая ткани различны по ферментной активности (Кулябко, Diamare, Rennie). При введении краски в панкреатический проток ацинозная ткань окрашивается, островковая остается неокрашенной (Schmidt). Таким образом, одна теория признает между инсулярной и ацинозной тканями поджелудочной железы только топографическую, не функциональную связь, как бы индифферентное соседство.

С другой стороны, в условиях длительного фармакологического раздражения поджелудочной железы появляются клетки переходного между ацинозными и островковыми типа (Левашов). На основании этого, Laguesse островковые клетки

считает теми же дольковыми, но достигшими более поздней ступени развития. Laguesse описал переход не только ацинозных клеток в островковые, но и островковых в ацинозные. Такой переход можно наблюдать в разгар пищеварительной деятельности поджелудочной железы. Однако, этот обратный переход, т. е. образование дольковых клеток за счет островковых многими исследователями отрицается. Гистологическое исследование поджелудочной железы у телеостов в разные возрасты показывает переход дольковых клеток в инсулярные, но не обратное превращение. Островковая ткань, раз образовавшись, одевается соединительнотканной капсулой, отчетливо отделяется от окружающих тканей и теряет связь с выводными протоками (Bierry, Kollmann). Количество островковой ткани увеличивается при бездействии поджелудочной железы как железы внешней секреции. Например, число островков и масса инсулярной ткани увеличиваются у сурка во время зимней спячки. Количество островковой ткани увеличивается у собак и у голубей при полном голодании (Vincent, Thompson). Оно увеличивается у крыс при частичном голодании и при одностороннем углеводном питании (Vincent). При переводе животного на нормальное смешанное питание избыток инсулярной ткани исчезает. Характерно при этом, с точки зрения генетической близости двух тканей поджелудочной железы, что, несмотря на редукцию ткани, дегенеративных форм при этом не обнаруживается, но обнаруживается ряд переходных форм (Laguesse).

Степень развития инсулярной ткани до известной меры определяется характером питания животного. Особенно обильна островковая ткань у животных травоядных. У кошек и у собак островки мелкие, у медведей, наоборот, очень крупные. У обезьяны инсулярной ткани больше, чем у человека (Оппель).

В эмбриональном периоде у человека зачаток поджелудочной ткани дифференцируется на 3-м месяце внутриутробной жизни. В группе клеток, одновременно с вращанием и разветвлением среди них кровеносных сосудов, обозначаются четыре типа клеток: центральные, островковые, железистые клетки и клетки будущих выводных протоков. Врастающие и разветвляющиеся сосуды делят ткань на дольки полушаровидной формы, разграниченные соединительнотканью прослойками. Вокруг протоков группируются светлые железистые центрально-дольковые клетки. Более периферично по отношению к протокам — истинно железистые клетки пирамидальной формы, содержащие зимогенные гранулы. Еще дальше от протока обособляются группы островковых клеток. Они отличаются от истинно железистых округлой или полигональной формой, светлым, прозрачным видом и отсутствием

зимогенных гранул (Pearce, Küster). Зернистость этих клеток тонка, суданофильна, а также резистентна к уксусной кислоте (Laguesse). Инсулярные клетки, среди которых можно дифференцировать три разновидности—клетки α , β и γ ,—проявляют тенденцию располагаться тяжами, включенными в ацинозную ткань. Они никогда не сообщаются с выводными протоками.

В поджелудочной железе птиц, как и в поджелудочной железе млекопитающих, в период эмбрионального развития время дифференцировки островковой ткани совпадает с отложением гликогена в печени. В зародышах птиц внутрисекреторная функция поджелудочной железы проявляется понижением концентрации сахара в крови зародыша и накоплением гликогена в печени (Needham). У амфибий до метаморфоза углеводный обмен идет без участия инсулина, как показали гистологические исследования головастиков и личиночных форм в разные периоды развития. В начале метаморфоза у головастиков *rana temporaria*, *rana esculenta* и *bufo vulgaris* в печени гисто-химически гликоген не обнаруживается. Гликоген появляется с началом роста задних лапок. Когда задние лапки оформляются, печень выглядит прямо набитой гликогеном. Но к концу метаморфоза печень снова обедняется гликогеном. Удаление поджелудочной железы в разные периоды метаморфоза подавляет гликогенную функцию печени у зародышей и личинок (Aron).

У теплокровных в процессе эмбрионального развития островковая часть поджелудочной железы дифференцируется в тот период, когда начинается гликогенная функция печени. У отдельных видов животных срок этой дифференцировки различен, но он всегда соответствует началу гликогенообразования (Aron).

Добавочные скопления островковой ткани у человека можно обнаружить в нижней части двенадцатиперстной кишки в виде узла, частично внедренного в мышечный слой кишки, частично покрытого только слизистой оболочкой. Островковая ткань и полость, в которую она заключена, выстланы кубическим или призматическим эпителием. Долек в узле нет. Добавочные узлы инсулярной ткани состоят из различных по величине клеток с ядром, богатым хроматином и содержащим много ядрышек (Vandendorpe).

Чаще всего „заблудившиеся“ скопления панкреатических клеток обнаруживаются в стенке желудка, двенадцатиперстной кишки, тощей кишки. Иногда они находятся в стенке толстой кишки, редко в брыжжейке, в сальнике и в стенке желчного пузыря. По большей части эти образования обнаруживаются случайно при операции, при вскрытии. Но иногда они принимают характер опухоли и в этих случаях проявляются клинически картиной гиперинсулинизма.

Поджелудочная железа, как железа внутренней секреции, была дифференцирована задолго до выделения из нее инсулина. Поджелудочная железа обеспечивает нормальный обмен, независимо от поступления сока ее в кишку, т. е. в условиях непроходимости протока, и вне зависимости от иннервации, т. е. в условиях разобщения железы с нервными центрами и в условиях пересадки ее. Если при депанкреатизации оставить небольшую часть железы, не сообщаемую с кишкой, обмен сохраняется в норме. Но если зажать сосуды, отходящие от этого остатка железы, наступают характерные диабетические изменения (Hédon). Сосудистый анастомоз, соединяющий панкреатические вены здорового животного с яремной веной животного диабетического, ограничивает у этого последнего гликозурию (Hédon) и гипергликемию (La Barre). Гликозурия уменьшается при парабиозе в условиях сообщения брюшных полостей нормальной и диабетической собак (Forschbach). Депанкреатизация беременных во вторую половину беременности у собак не вызывает гликозурии до тех пор, пока сохраняются плоды. После вырезания плодов с их поджелудочными железами немедленно развивается гликозурия (Carlson, Drennan, Lafon). Присутствие плодов препятствует развитию диабета у собаки только в тот период беременности, когда у плодов оформляется инсулярная ткань поджелудочной железы, т. е. не раньше 9 недель от начала беременности (Aron, Schutz, Simon).

У людей, умерших от диабета, как правило, в поджелудочной железе обнаруживаются признаки склероза и вакуольной дегенерации (Strangle, Wechselbaum), особенно в островковых клетках типа β (Hornans). У животных вакуольная дегенерация островковой ткани наступает после частичной экстирпации поджелудочной железы. Дегенерация начинается через пять дней после операции, захватывает преимущественно клетки типа β и в течение шести месяцев завершается деструкцией этих клеток. Изменения в островковой ткани предшествуют клиническим проявлениям диабета и дальше сопутствуют развитию диабета (Allen).

Недостаточность поджелудочной железы в условиях эксперимента

Задолго до ясного доказательства эндокринной функции поджелудочной железы были опубликованы некоторые отрывочные данные, позволявшие подозревать связь недостаточности функции поджелудочной железы с развитием диабета. Еще в 1668 г. Brunner пытался вырезать поджелудочную железу у собак. Полная экстирпация ему не удавалась. Но у оперируемых собак автор отмечал исхудание, несмотря на хороший аппетит. В XVIII веке Cowley

выделил сахар из диабетической мочи, не подозревая, однако, связи этой гликозурии с нарушением функции поджелудочной железы. Cl. Bernard описал два случая диабета, где на вскрытии поджелудочная железа оказалась очень маленькой и атрофичной. Старые попытки вырезания поджелудочной железы с целью изучения роли ее в переваривании жира оканчивались неудачей. Предположение или скорее догадку о роли поджелудочной железы в патогенезе сахарного диабета высказал первым Cl. Bernard. Патологоанатомические изменения в поджелудочной железе у диабетиков отмечал Bright. В 1869 г. Jassoud выдвинул теорию панкреатического диабета, но не настаивал на ней и сам от нее отказался. В том же 1869 г. Lapierre привел довольно полное и правильное, довольно соответствующее современным данным описание клинической картины диабета с описанием патологоанатомических изменений в поджелудочной железе. Дегенеративно-склеротические изменения в поджелудочной железе у людей, умерших от диабета, указывались Frerichs'ом (1862), Fleis'ом и Harsten'ом (1862), Recklinghausen'ом (1864), Hédon'ом, Krebs'ом, Munn'ом (1870), Legan'ом (1875), Cantani (1879). Lapierre, несмотря на детальное и неплохое описание клинической картины панкреатического диабета, все проявления его приписывал нарушению наружной секреции поджелудочной железы. Baumei все формы диабета связывал с нарушением функции поджелудочной железы, изменения которой могут быть макроскопическими, микроскопическими и „динамическими“, т. е. функциональными, касающимися иннервации и кровоснабжения. Но точку над *i* в отношении патогенеза сахарного мочеизнурения поставил Bouchardat, который решительно настаивал на важной роли поджелудочной железы в возникновении диабетической гликозурии. Зависимость развития диабета, особенно тяжелой формы его, так называемого *diabète maigre* от заболевания поджелудочной железы, отстаивалась Lanzereaux. На роли поджелудочной железы как железы внутренней секреции первым категорически стал настаивать Lépine (1889 г.).

Попытки воспроизвести диабет искусственно у животных тоже имеют давнюю историю. После Brunner'a попытки экстирпировать поджелудочную железу были проделаны Bouchardat, Sanders'ом, Haller'ом, Bernard'ом на собаках, Bernard'ом и Collin'ом на собаках и свиньях. Krebs и Munk пытались воспроизвести диабет перевязкой панкреатического протока у собак, Schiff—введением в проток парафина, Langendorf—перевязкой протока у птиц, Aronzan и Vaillard—перевязкой выводного протока у кроликов, Senn—у кошек, Finkler, Martinotti, De Dominicis—у собак. Однако, первым удачным воспроизведением панкреатического диабета в эксперименте

должно признать опыты Mering'a и Minkowsk'ого (1889) с удалением поджелудочной железы и описанием классического экспериментального панкреатического диабета. Mering и Minkowski так описывают развитие диабета: „После удаления поджелудочной железы у собаки возникает сахарный диабет, который начинается несколько дней спустя после операции и длится неделями без перерыва до смерти животного. Кроме гликозурии, при этом наблюдаются полиурия, полифагия, полидипсия, потом резко выраженное похудание и слабость, несмотря на обильное питание. Моча депанкреатизированной собаки после 48 часов голодания содержит 50—60 г сахара на литр. Другая собака в 8 кг весом, содержащаяся на исключительно мясной диете, выделяла в день около литра мочи, содержащей 50—80 г сахара. После приема глюкозы сахар мочи временно повышался до 120 г на литр. Большая часть съеденного сахара обнаруживается в моче. Моча депанкреатизированной собаки содержит изрядное количество ацетона. Концентрация сахара в крови весьма повышена. В одном случае она увеличилась до 3%, в двух других — до 4 и 6%. Что касается гликогена в органах, то он исчез у собаки с диабетом длительностью в 4 недели, убитой в разгар пищеварения. Мы не могли констатировать гликогена ни в печени, ни в мышцах. Солнечное сплетение во время операции повреждено не было. Диабет следует трактовать как прямое последствие удаления поджелудочной железы. Переливание крови диабетической собаки здоровой не вызывает у этой последней гликозурии. Упомянем еще, что резорбция жира была нарушена в высокой степени, и утилизация белков оставляла желать много лучшего“.

Если не считать успеха заместительной терапии последних двух десятков лет, то в этом коротком отрывке заключается большинство современных сведений о панкреатическом диабете. Этиология его — недостаточность внутренней секреции поджелудочной железы. Общее нарушение обмена белков, жиров и углеводов. Потеря синтетической и утилизационной способности по отношению к сахару. Потеря клетками способности к захвату экзогенного сахара и выбрасывание его из организма как отброса. Неправильное расщепление жира с образованием кетонных тел. Нарушение водного обмена. Отсутствие специфических токсинов и диабетогенных веществ.

В описании Mering'a и Minkowsk'ого только сроки не соответствуют современным данным. После аккуратного удаления поджелудочной железы собака без специфической заместительной терапии живет 6—12 дней, самое большее 20 дней.

Помимо полного или частичного хирургического удаления поджелудочной железы, временные диабетические явления удается вызвать заражением поджелудочной железы путем

повторного введения в лимфатические сосуды и в выводной проток кишечной палочки или туберкулезной бактерии (Allen, Carnot). Введение стрептококка в панкреатическую артерию успеха не имело, диабет не получился (Banting, Gairns). De Meyer вызывал временный диабет введением панкреатолитической иммунной сыворотки.

Данные экстирпации поджелудочной железы постепенно укрепляли воззрение на островковую ткань как на железу внутренней секреции. При удалении железы в три приема только после удаления последней трети наступает гликозурия (E. Hédon 1890). Диабет не развивается после перевязки Вирсунгианова протока, т. е. после выключения внешней секреции поджелудочной железы, несмотря на то, что такая перевязка вызывает склерозирование дольковой части железы. Диабет не развивается после введения в канал веществ, вызывающих жировую дегенерацию дольковой части (Hédon, Gley, Thiroloix). В условиях неполной экстирпации оставшаяся часть иногда подвергается атрофии, что сопровождается временной гликозурией. Отсюда Thiroloix сделал было вывод о роли нарушения перипанкреатической или интрапанкреатической иннервации в патогенезе диабета. Однако, опыты Minkowsk'ого с прекращением диабетических явлений после пересадки железы депанкреатизированному животному, успешно повторенные Hédon'ом и Thiroloix, заставили его отказаться от нервной теории диабета и признать теорию внутрисекреторную. Теория „дуоденального диабета“ (Pflüger 1905) не выдержала экспериментальной проверки. Экстирпация двенадцатиперстной кишки у депанкреатизированного животного — носителя панкреатического трансплантата не вызывает никакого диабета.

После перевязки выводного протока в течение 2—3 лет вся ацинозная часть поджелудочной железы превращается в жировую массу. Островковая часть при этом не только переживает, но масса ее увеличивается. Гликозурии у таких кроликов не бывает (Laguesse). При экстракции разных участков поджелудочной железы телеостов только в островковой ткани обнаруживается антидиабетическое вещество (MacLeod).

Таким образом, значение островковой ткани как источника внутреннего секрета нашло прочное обоснование и в настоящее время считается общепризнанным.

Экстирпация поджелудочной железы — технически операция трудная. Во-первых, в силу анатомического устройства железы, при операции легко оставить часть ее. Тогда диабет или не наступает вовсе, или он наступает в форме затяжного и неполного диабета. В этом отношении особенно неблагоприятным материалом являются грызуны с их плохо концен-

трированной и рассеянной по всему салънику поджелудочной железой. Во-вторых, благодаря тесному контакту поджелудочной железы с кишкой, благодаря легкой травматизации сосудов при операции, нередко кишка после депанкреатизации подвергается омертвению, и животное погибает прежде, чем у него успевает развиваться диабет. В-третьих, животное, лишенное поджелудочной железы, проявляет необыкновенно высокую склонность к гнойным заражениям. Заражению подвергаются брюшина и кожная рана. Наиболее подходящее животное для экстирпации поджелудочной железы—собака. Но депанкреатизация удавалась и с кошками, и со свиньями, и с крысами. Депанкреатизация обезьяны вызывает диабетическое состояние, близко подходящее к сахарному диабету у человека. После экстирпации поджелудочной железы у обезьяны быстро развивается гипергликемия с переходом сахара в мочу. Пищевой сахар у таких обезьян выделяется почками. Общее состояние депанкреатизированной обезьяны остается удовлетворительным, пока животному дается богатый углеводами пищевой рацион (см. дальше) и вводится инсулин. Но после прекращения инсулинизации и введения углеводов у депанкреатизированной обезьяны быстро развиваются кетонемия и ацидоз. Эти кетонемия и ацидоз сопровождаются типичными для клинического диабета явлениями: дегидратацией, слабостью, нарушением дыхания, рвотой. Когда кетонемия достигает 175 мг⁰/₀ ацетона, наступает коматозное состояние, от которого обезьяна погибает, если ей не дать инсулина (Mirsky, Nelson).

В 1892 г. Minkowski написал, что у утки, курицы и голубя депанкреатизация не вызывает гликозурии, что было подтверждено Langendorf'ом (1897), Weintraub'ом (1894), Kausch'ем (1896). Так, Weintraub оперировал соколов, черных воронов, сарычей. Гликозурии у этих птиц не было. У зерноядных птиц депанкреатизация вызывает только гликозурию без других расстройств обмена веществ, характеризующих диабет (Kausch). Но у птиц-хищников депанкреатизация вызывает, как у собак, и гликозурию и гипергликемию (Weintraub). У гусей и у уток после депанкреатизации гликозурия бывает редко, преимущественно в условиях избыточного углеводного питания (Weintraub, Kausch). У голубей диабетической гликозурии вообще нет (Lombroso). Это отсутствие или эту слабую степень гликозурии у птиц Hédon пытается объяснить техническими погрешностями операции—неполной депанкреатизацией, благодаря анатомическим особенностям поджелудочной железы у птиц. Однако, другие признаки диабета наблюдаются и у депанкреатизированных птиц: потеря веса тела, несмотря на полифагию, полидипсия, гипергликемия, исчезновение

гликогена из печени и значительное уменьшение содержания гликогена в мышцах. Хотя и медленнее, чем у большинства млекопитающих, но диабетические явления в результате депанкреатизации развиваются и у птиц. У совы депанкреатизация вызывает быстрое увеличение содержания сахара в крови с 200 мг% до 1200 мг%. Такая сова теряет аппетит, легко впадает в состояние кетоза и погибает, несмотря на введение ей инсулина (Nelson, Mirsky, Elgart).

У лягушек, черепах (Adelshof) и у рыб (Caparelli) гликозурия после депанкреатизации наступает, но в слабой степени.

У большинства млекопитающих гликозурия начинается в ближайшие часы после депанкреатизации. Если в ближайшее время после операции сахар в моче не появляется, это значит, что операция сделана неаккуратно — или оставлена часть поджелудочной железы, или брюшная полость заражена гнойными бактериями, или двенадцатиперстная кишка омертвевает. Это отсутствие гликозурии при тяжелых осложнениях, которые обычно быстро заканчиваются смертью, дало повод Cl. Bernard'у для такого заключения, звучащего несколько парадоксально: „pour être diabétique il faut se bien porter“, т. е. диабетизировать удастся только здоровое животное. Однако, с такой формулировкой можно согласиться только по отношению к некоторым проявлениям диабета, именно — по отношению к гликозурии и к гипергликемии. Действительно, при очень плохом состоянии подопытного животного гипергликемии часто не наблюдается. Развившаяся гипергликемия иногда исчезает в последние дни или часы жизни депанкреатизированного животного. Cl. Bernard со своим заключением был прав в то время, когда диабет считался одной из форм нарушения только углеводного обмена, когда само заболевание было названо „сахарной болезнью“, „сахарным мочеизнурением“, „сахарным диабетом“. Но в настоящее время диабетическое извращение углеводного обмена считается только одним из проявлений общего нарушения обмена. Это проявление для диабета типично. Оно при развитии панкреатического диабета постоянно, за исключением периода агонального или преагонального. Но этим одним извращением далеко не исчерпываются все нарушения обмена, составляющие сущность панкреатического диабета. Поэтому заключение Cl. Bernard'a надо бы перефразировать „il faut se bien porter pour devenir glycosurique“.

Характерно для диабетической гликозурии, что она наступает с одинаковым успехом и у голодающих животных. Она держится, если депанкреатизированное животное в разгар диабета перевести на голодный режим. Гликозурия у депанкреатизированных животных наступает и прогрессирует, неза-

висимо от наличия или отсутствия углеводных запасов. Таким образом, избыток сахара при недостаточности поджелудочной железы происходит из других резервных компонентов, кроме углеводных,—из жира и из белка.

Непосредственная причина диабетической гликозурии—избыток сахара в крови. Концентрация сахара в крови начинает увеличиваться вскоре после удаления поджелудочной железы. Когда она достигает 0,25%, сахар появляется в моче. Содержание его в моче увеличивается постепенно по мере нарастания гипергликемии до 0,3%. Но при гликемии в 0,3% и выше выделение сахара почками внезапно усиливается, и гликозурия значительно превышает гипергликемию. Концентрация сахара в моче достигает 10—15%, в то время, как в крови содержание сахара еще не превышает 0,38—0,40%. Вместе с увеличением концентрации в крови свободного сахара увеличивается и содержание связанного с белком сахара до 0,2% (Bierry, Rathery, Laurent).

Сахар кумулируется в коже. Содержание сахара в коже при диабете увеличивается пропорционально нарастанию гликемии (Folin, Carey). Сахар, введенный в кровь депанкреатизированному животному, скапливается в коже в количестве большем, чем содержание его в крови.

Содержание сахара увеличивается и в желчи. В желчи здоровой собаки определяются 0,3—0,6% сахара свободного и 0,6—1,8% сахара связанного с белком. После удаления поджелудочной железы наряду с увеличением содержания свободного и связанного сахара в крови, содержание в желчи сахара свободного достигает 5%, связанного—6% (Balteceanu, Vasiliu).

Сахар проникает в слезы, где концентрация его достигает 32—84 мг%, тогда как при нормальном обмене сахара в слезах нет (Michail, Vangea, Zolog). Концентрация сахара повышается в спинномозговой жидкости.

Сахар, циркулирующий в избытке в диабетической крови и выделяемый почками, в первом периоде диабета происходит из гликогена. Содержание гликогена в печени после депанкреатизации всегда оказывается уменьшенным. Сахар происходит и из пищевых углеводов. Он образуется и из жира, и из белка. Гликозурия усиливается при кормлении депанкреатизированного животного казеиным препаратом нутрозой (Lüthie) и мясом трески, в котором содержится очень мало углеводов (Pflüger). Lafon даже усматривает определенную пропорциональность между количеством съеденного белка и количеством выделенного сахара. Гликозурия депанкреатизированного животного усиливается от энтерального введения аспарагина (Nebelthau), глицина и аланина (Embden, Salmon). Показателем образования сахара из белка или из аминокислот

считается соотношение концентраций сахара и азота в моче, т. е. коэффициент D/N . В начале экспериментального диабета этот коэффициент высок, ввиду того, что сахар, выделяемый почками, в первую очередь образуется за счет гидролиза гликогена. В дальнейшем в условиях наблюдения без специальных нагрузок коэффициент D/N устанавливается довольно стойко на 2,8—3,0. После мясной нагрузки диабетического животного коэффициент внезапно увеличивается, потому что сахар, образовавшийся из продуктов переваривания мясного белка, выделяется скорее, чем азотные остатки. Несколько позже, когда усиленно выделяются азотные остатки, коэффициент D/N понижается, но не за счет ограничения выделения глюкозы, а за счет усиленного выделения азота. После полной депанкреатизации до половины мочевого сахара имеет белковое происхождение (Lafon). Утверждение Pflüger'a об образовании в диабетическом организме сахара за счет жира многими оспаривается. У депанкреатизированного животного энтеральное введение жира мало отражается на гликозурии. Однако, такая постановка опыта еще не решает вопроса, так как у депанкреатизированного животного жир из кишок почти не всасывается. В тех же условиях, где всасывание жира сохраняется, жирная нагрузка усиливает гликозурию, как и белковая, без усиления выделения азота, т. е. с повышением коэффициента D/N . Это усиление гликозурии при повышении коэффициента D/N свидетельствует об образовании избыточного количества сахара из неазотного, т. е. небелкового материала, по всей вероятности из жира. Образование сахара из неуглеводного материала называется „неоглюкогенией“ (Cramer).

Многие исследователи указывают на неспособность тканей к утилизации сахара как на причину пересыщения сахаром диабетического организма. При нормальном обмене артериальная кровь содержит больше сахара, чем венозная, так как ткани захватывают часть сахара из питающей их артериальной крови. При диабете эта разница в концентрации сахара в артериальной и в венозной крови сглаживается (Lépine, Chauveau, Kaufmann). Однако, как видно будет из дальнейшего, хотя утилизация сахара диабетическим организмом извращена и несовершенна, сахар подвергается энергичному расщеплению. Без признания энергичного расщепления непонятным казалось бы накопление в диабетическом организме продуктов расщепления углеводов, особенно молочной кислоты.

Наряду с избыточным образованием и выделением сахара, извращается гликогенообразовательная способность. Нередко говорится и пишется, что диабетический организм теряет способность к синтезу и к резервации гликогена.

Однако, это утверждение правильно только по отношению к органам, являющимся нормальным депо гликогена. Действительно, в печени и в мышцах, особенно в печени, количество гликогена уменьшается до исчезновения. Однако, гликоген в избыточном количестве обнаруживается в крови (Kaufmann). Гликоген появляется в почечном эпителии, где он откладывается не только в протоплазме, но и в ядрах, чего никогда не бывает в здоровом организме. Лейкоциты обогащаются гликогеном. Если в диабетическом организме возникает гнойная инфекция, то гликоген в довольно большом количестве оказывается в гное. В лейкоцитах крови и в лейкоцитах гнойного экссудата количество гликогена в 4—5 раз превышает количество его в лейкоцитах крови здорового животного (Minkowski). Содержание гликогена в сердце в результате депанкреатизации не только не уменьшается, но, наоборот, проявляет тенденцию к увеличению (Cruickshank). Таким образом, утверждение о потере диабетическим организмом способности к синтезу гликогена, основанное на растрачивании гликогенного резерва печени и мышц, — слишком категорично.

Газообмен после экстирпации поджелудочной железы в большинстве случаев усиливается. К третьему дню после операции газовый обмен повышается на 40%, по сравнению с обменом при голодании (Falta, Mohr, Grote). Основной обмен у депанкреатизированной собаки на 30—40% выше, чем у здоровой (Hédon). Повышение газообмена обычно тем больше, чем больше увеличен распад белка, чем выше выделение азота и сахара и чем больше мочевого коэффициента D.N. Однако, повышение газообмена нельзя считать постоянным спутником острой недостаточности поджелудочной железы. В ряде случаев общий газообмен и теплообмен остаются в пределах нормы (Kaufmann, Lafon). Но постоянным проявлением нарушения обмена при диабете при нормальном и при повышенном газообмене является низкий дыхательный коэффициент. У депанкреатизированных собак дыхательный коэффициент определяется в 0,67—0,74 (Falta, Grote, Stahelin), или в 0,618—0,734 (Mohr), или в 0,61—0,64 (De France). Choay объясняет такие низкие дыхательные коэффициенты выражением усиленного сгорания белка и жира, благодаря недостаточности ассимиляции углеводов. Однако, вряд ли с таким объяснением можно согласиться. Дело в том, что даже жир, требующий для полного окисления наибольшего, по сравнению с другими нутритивными веществами, количества кислорода, дает окислительный коэффициент в 0,703. Дыхательный коэффициент сжигания белка непостоянен, благодаря большому непостоянству химического состава белка. Но этот дыхательный коэффициент в большинстве случаев выше дыхательного

коэффициента окисления жира и ниже коэффициента окисления углевода. Таким образом, окисление любого из нутритивных веществ при любой интенсивности сжигания никогда не может дать дыхательного коэффициента ниже 0,703. Если при экспериментальном диабете дыхательный коэффициент определяется ниже 0,703, т. е. ниже самого малого значения коэффициента истинного сжигания, то или кислород утилизируется в каких-то других процессах, не завершающихся образованием и выделением углекислого газа, или углекислый газ задерживается в организме, благодаря нарушению кровообращения и венозному застою. Образование жира из белка сопровождается понижением дыхательного коэффициента, но не ниже 0,67.

Дыхательный коэффициент тканей, изолированных от депанкреатизированного животного, как и дыхательный коэффициент тканей, изолированных от животного нормального, равен единице или близок к единице. Дыхательный коэффициент мышцы нормального животного равен 0,77—0,90, мышцы депанкреатизированного животного—0,82 (Himwich, Castle, Rose, Goldfarb, Nahm, Du Bois). Вероятно, низкий дыхательный коэффициент у депанкреатизированного животного имеет то же происхождение, что и у людей, больных диабетом (см. дальше Клинический диабет), т. е. зависит от образования сахара из жира и белка со связыванием кислорода и без освобождения углекислого газа. Такую усиленную фиксацию кислорода с образованием углеводов из неуглеводных компонентов, без освобождения углекислого газа Генес и Дементий проследили на печени депанкреатизированных животных.

Нарушения белкового обмена в диабетическом организме отмечались еще в 1890 г. Усвоение белка депанкреатизированным животным идет еще хуже, чем усвоение сахара. 56% пищевого белка просто не всасываются (Abelmann). Азотный баланс диабетического организма постоянно отрицателен. Количество мочевого азота, как правило, превышает количество азота пищи.

Распад белка вообще усиливается при всяком нарушении усвоения сахара и при различных условиях недостатка сахара—при отравлении фосфором и фторидином, при длительной лихорадке. Но в этих условиях, как и в условиях голодания, распад белка удается ограничить усиленным снабжением организма сахаром. В диабетическом организме такое ограничение не удается. У диабетических собак белковый обмен усиливается, независимо от септических осложнений, на 28—60% (Enderlen, Pu, Grattfel). Интересно с точки зрения патогенеза диабетического состояния, что у тех же животных основной обмен усиливается в гораздо меньшей степени, чем белковый. При среднем усилении белкового обмена

на 45% газовый обмен, т. е. обмен окислительный усиливается в среднем всего на 12%.

Характерно, что главными компонентами азотных экскретов оказываются аммиак и аминокислоты, вместо мочевины.

Нарушение жирового обмена в условиях полной депанкреатизации обуславливается в высокой степени выпадением внешней секреции поджелудочной железы, т. е. отсутствием обработки жира в кишках. Утилизация депанкреатизированным животным неэмульгированного жира непостоянна. Но жир эмульгированный все-таки всасывается на 45% (Sandmeyer).

В результате удаления поджелудочной железы печень подвергается жировой инфильтрации или жировой дегенерации. Ожирение печени определяется, главным образом, накоплением нейтрального жира при незначительном изменении в содержании холестерина и фосфатидов. Среднее содержание жира в печени диабетического животного достигает 29,7—45,7% свежего веса ткани (Kaplan, Chaikoff). Наоборот, кожа и подкожная клетчатка теряют запас жира на 80%. Изменение липоидного состава кожи выражается накоплением холестерина и фосфатидов. В мышце количество нейтрального жира уменьшается на 60% (Mathews, Newton, Bloor). Ясному ожирению у депанкреатизированных животных подвергается кора надпочечника. Избыток жировых капель собирается не только в фасцикулярной и ретикулярной зонах, но и в зоне гломерулярной. По степени ожирения кора надпочечника обычно соответствует степени ожирения печени (Binet, Verne). Накопление жира в других паренхиматозных органах непостоянно. Это непостоянное обнаружение ожирения внутренних органов привело к тому, что жировая дегенерация всех органов, кроме печени, объяснялась влиянием инфекции, внесенной при операции (Pflüger, Sandmeyer). Нейтральный жир и липоиды скопляются в избытке в крови депанкреатизированного животного. Нарушение жирового и липоидного обмена выражается кетозом, кетонемией и кетонурией. Гиперлипемия наступает в результате парциальной депанкреатизации, особенно в результате полной депанкреатизации, когда содержание нейтрального жира и жирных кислот в крови нарастает прогрессивно. Концентрация жирных кислот, уменьшающаяся у здорового животного под влиянием всасывания сахара из кишок, у диабетического животного после сахарной нагрузки не меняется (Lichtmann).

Из экспериментальных животных особенно склонны к кетозу после удаления поджелудочной железы обезьяны. Кетонемия у депанкреатизированной собаки не достигает такого уровня, как у обезьяны. В этом отношении экспериментальный диабет обезьян тоже похож на клинический диабет. Углеводная пища

задерживает развитие кетоза и смягчает его. Быстрое развитие кетоза у депанкреатизированной обезьяны после лишения ее инсулина и пищевых углеводов, повидимому, связано с незначительным депонированием гликогена печенью обезьяны (Minski, Nelson, Gayman, Elgort).

Накопление кетоновых тел в диабетическом организме — постоянное явление, не вызывающее дискуссии. Но сущность этого накопления до сих пор остается спорной: возникает ли кетоз вследствие избыточного образования кетоновых тел, или кетоны, образующиеся в обычном количестве, накапливаются вследствие неспособности диабетического организма к окислению их? Кетоновые тела, как интермедиарные продукты обмена, образуются и в здоровом организме. В небольшом количестве они содержатся в тканях, циркулируют в крови, выделяются почками. Но большая часть их по мере образования подвергается немедленному окислению, так что содержание их при уравновешенном обмене не достигает высокого уровня. Накопление кетоновых тел в одинаковой мере может быть обусловленным избыточным образованием их и потерей способности к окислению их. При нормальном обмене кетоновые тела образуются в печени, как это согласно показали многочисленные опыты с изолированной печенью, с печеночными срезами, с размельченной печенью. Доказательны в этом отношении опыты, проведенные на ангиостомированных животных, т. е. опыты, позволяющие в нормальных условиях сравнивать состав крови, подходящей к печени, и крови, отходящей от печени. В крови печеночной вены кетоновых тел больше, чем в крови воротной вены. Эта разница еще больше выражена у депанкреатизированного животного (Генес, Бережанова). Таким образом, усиленное образование кетоновых тел в печени диабетического животного *in situ* доказано. Но, с другой стороны, эти же исследования показали и усиленный, по сравнению с нормой, захват кетоновых тел мышцами диабетических животных.

Однако, если даже захват и окисление кетоновых тел тканями диабетического организма и усилены по сравнению с нормой, они, очевидно, недостаточны по сравнению с интенсивностью образования кетоновых тел в данном организме. Таким образом, по отношению к кетоновым телам проявляется общее и, может быть, основное нарушение обмена, характерное для диабета: недостаточность окисления, по сравнению с анаэробной фазой обмена, состояние дизоксидации, всегда сопутствующее диабету.

Ассимиляция углеводов у депанкреатизированных животных значительно нарушается, во-первых, вследствие выключения пищеварительных ферментов поджелудочной железы,

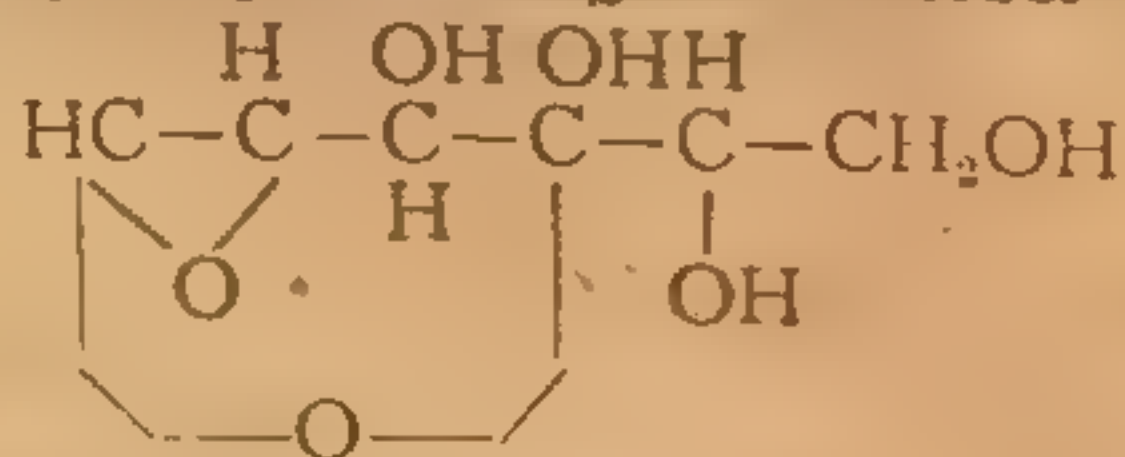
во-вторых, вследствие извращенного хода обмена, благодаря отсутствию инсулина. Крахмал перерабатывается в кишечнике и всасывается на 60—80%. Продукты расщепления его, всосавшиеся из кишок, обнаруживаются в моче в виде глюкозы (Abelmann). В условиях полной депанкреатизации инулин не усваивается и не всасывается из-за отсутствия расщепляющего его фермента. Но если внешняя секреция частично сохраняется, то инулин не только всасывается, но и ассимиляция его усиливается. Эта частичная ассимиляция зависит от того, что продуктом гидролиза инулина оказывается левулеза, ассимилируемая диабетическим организмом лучше, чем глюкоза. Мальтоза, вводимая энтерально в небольших дозах, выделяется целиком в виде глюкозы. Гидролиз мальтозы с освобождением двух частиц глюкозы совершается и в кишках и в тканях. Если же мальтоза вводится в большом количестве, то часть ее не успевает расщепиться и выводится почкой в виде мальтозы. Так же проявляется несовершенство углеводного обмена по отношению к другому дисахариду—к сахарозе, состоящей из глюкозы и левулезы. Небольшие количества тростникового сахара, с которыми справляется кишечник, выделяются в виде простых сахаров, входящих в состав сахарозы. Количества, слишком большие для кишечного гидролиза, выделяются в виде целой сахарозы. Вообще, если сахароза попадает в общую циркуляцию в виде дисахарида, она выделяется нерасщепленной и диабетическим и здоровым организмом, так как в тканях нет соответствующего фермента, гидролизующего этот сложный сахар. Из двух компонентов лактозы—из глюкозы и галактозы—глюкоза выделяется почкой целиком, галактоза—частично, так как частично галактоза усваивается для синтеза гликогена. Лактозурии после нагрузки диабетического животного молочным сахаром обычно не наблюдается. Hédou считает, что лактоза усваивается диабетическим организмом лучше, чем глюкоза. Исследования усвоения диабетическим организмом молочного сахара начаты еще Naunyn'ом, Donkin'ом, Noorden'ом. Молочный сахар вызывает меньшее повышение гипергликемии, чем глюкоза. Лактоза не усиливает гликозурии и кетонурии (Ransi). Определение содержания глюкозы и лактозы в крови в условиях разделения этих двух сахаров в крови при помощи дрожжевого брожения показало, что галактоза, вводимая в форме простого сахара и в форме галактозных соединений, усваивается значительно лучше глюкозы. Галактоза, вводимая вместе с глюкозой, улучшает ассимиляцию глюкозы. Благодаря лучшей усвояемости галактозы и улучшению ассимиляции глюкозы в присутствии галактозы, молочный сахар усваивается диабетическим организмом лучше большинства сахаров (Klein).

Глюкоза, введенная депанкреатизированному животному энтерально, или под кожу, или в вену, вся целиком выбрасывается из организма. Только при неполном диабете, при сохранении части поджелудочной железы, экзогенная глюкоза частично ассимилируется (Hédon). В противоположность нормальному животному, диабетическое животное не реагирует на введение глюкозы повышением газового коэффициента (Weintraub, Lawes, Lafon, Achard, De Bois, Binet). Галактоза, по данным Minkowsk'ого, утилизируется так же плохо, как и глюкоза, по данным Hédon'a, — несколько лучше.

При легких формах диабета лучше других сахаров усваивается левулеза. Однако, левулеза тоже усиливает гликозурию, что объясняется обычно переходом левовращающего сахара в правовращающую его форму в диабетическом организме. Из левулезы возможен даже синтез гликогена — гликогена обыкновенного, дающего при гидролизе глюкозу. Усвоение диабетическим организмом левулезы выражается повышением дыхательного коэффициента, подобно тому, как у здорового животного дыхательный коэффициент повышается от введения глюкозы (Verzár, Weintraub, Lewes). Такова же судьба полимера левулезы — инулина. Кормлением левулезой можно довести содержание гликогена в печени депанкреатизированной собаки до 8,14% (Minkowski). Введение левулезы в вену вызывает повышение газообмена и концентрации молочной кислоты в крови. У диабетиков — людей энтеральное введение левулезы уменьшает гликозурию и кетонурию, в случаях легкого диабета и вовсе ликвидирует их (Ivanovitch).

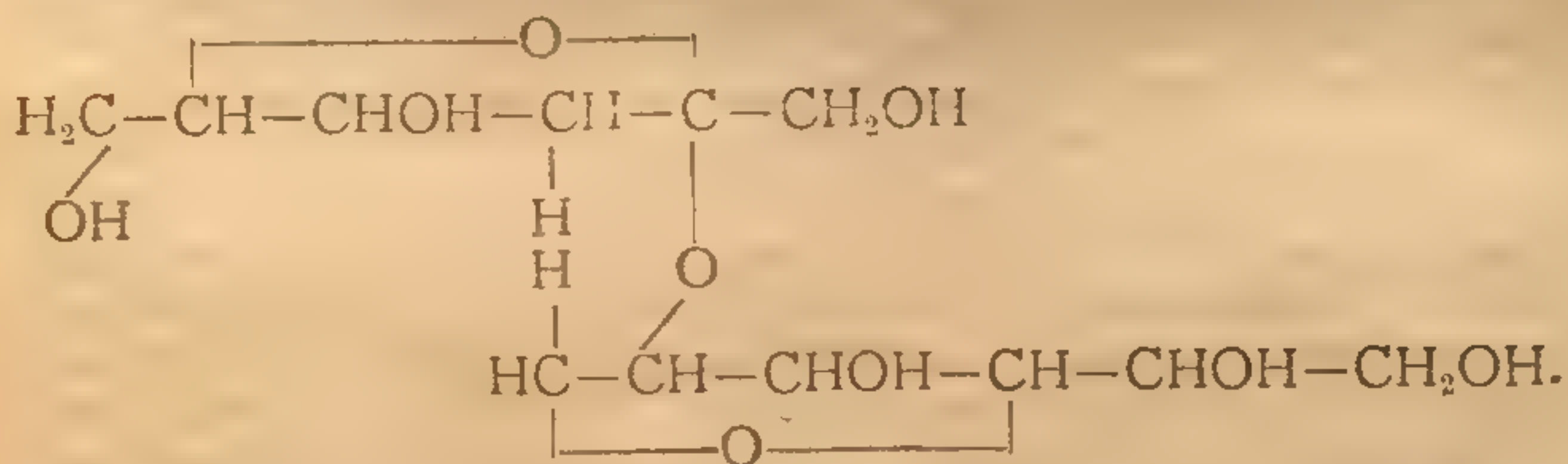
Дериваты глюкозы, как глюкозамин, глюкуроновая, сахарная, слизевая, глюконовая, виннокаменная кислоты разрушаются диабетическим организмом, как здоровым (Baumgarten). Выделение сахара при диабете усиливается после мышечной работы, что свидетельствует, если не о полной потере, то, во всяком случае, о значительном угнетении способности мышц к усвоению сахара (Herxheimer).

Карамелизованный сахар не повышает гликозурии при диабете (Grafe). Карамели действуют антикетогенно. Химически карамель представляет собою ангидрид простого сахара общего состава $C_n(H_2O)_{n-1}$. Карамелизация глюкозы дает глюкозан:



фруктозы — фруктозан, левулезы — левулезан. Из целлюлезы, крахмала и глюкозидов образуется общая ангидридная форма —

карамель-левулезан. Ангидрид глюкозы глюкозан весьма реактивное соединение, редуцирующее жидкость Фелинга при $48-50^{\circ}$, вращающее плоскость поляризованного луча влево на $69,8^{\circ}$, проявляющее тенденцию к спонтанной полимеризации в тетра- α -глюкозан $(C_6H_{10}O_5)_4$. Этот тетраглюкозан в качестве главного компонента входит в состав углеводного препарата, применяемого не без успеха при клиническом и экспериментальном диабете—саламбозы. При диабете средней тяжести тетраглюкозан усваивается человеком в количестве $50-100$ г. Под влиянием пищеварительных ферментов и ферментов печени тетраглюкозан не расщепляется и не освобождает β -глюкозана. Так же не гидролизует его и мышечный сок. Вероятно, усвоение тетраглюкозана идет через фазу гликогена (Gottschalk). Изосахарозан, называемый в продаже меллитозой, представляет собой ангидрид дисахара, изомерного сахарозе:



Диабетики усваивают до 100 г изосахарозана (Nonnenbruch).

Диоксиацетон $\text{CH}_2\text{OHCOCH}_2\text{OH}$ —кетотриоза, редуцирующая жидкость Фелинга без нагревания. У здорового человека введение 150 г диоксиацетона не отражается ни на гликемии, ни на выделении редуцирующих веществ (Adler, Issak). При тяжелом диабете гипергликемия от диоксиацетона несколько увеличивается, но зато ограничивается кетонурия (Gottschalk). У депанкреатизированных собак, в противоположность людям, больным диабетом, введение диоксиацетона усиливает гликозурию пропорционально количеству введенной кетотриозы (Campbell, Fletcher, Hepburn, Markowitz). Этому усилению гликозурии предшествует период еще большего повышения гипергликемии и еще большего понижения дыхательного коэффициента. Антикетогенного действия глюкозы у депанкреатизированных животных нет. Образование сахара из диоксиацетона легко уловить в переживающей печени. Диоксиацетон влияет подобно сахару и, вероятно, благодаря переходу в сахар, на искусственно гипергликемизированное диабетическое животное (MacLeod, Laufenberg, Campbell, Fletcher).

Попытка заменить сахар в диете диабетика спиртом сорбитом $\text{CH}_2\text{OH}(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH}$ показала, что небольшие порции сорбита (30—70,0) легкими диабетиками усваиваются неплохо. Тяжелые диабетики часть введенного сорбита выделяют в неизмененном виде, но часть все-таки усваивают (Kaufmann, Thannhauser, Meyer, Reinwein). Здоровые люди усваивают сорбит без выделения его почками в количестве около 100 граммов. Антикетогенного влияния сорбит не имеет. Исследование с переживающей печенью показало, что в организме сорбит переходит в d-фруктозу (Embsden, Greisbach). Сорбит представляет собой продукт восстановления глюкозы, сорбозы и левулезы. Этот спирт проявляет слабую редуцирующую способность и слабую оптическую активность, вращая плоскость поляризованного луча влево на $1,73^\circ$. При полном окислении 1 г сорбита освобождаются 3,9 калории. В продаже он называется сиононом.

Нарушения способности к усвоению сахара ясно обозначаются к 3—4 дню после депанкреатизации. Verzar этот срок связывает с атрофией добавочной островковой ткани. Однако, вряд ли с таким объяснением можно согласиться. Во-первых, существование добавочной островковой ткани совсем не такое частое явление. Во-вторых, в условиях недостаточности скорее можно было бы ожидать не атрофии, а, наоборот, компенсаторной гипертрофии островковой ткани. Не правильнее ли было бы постепенное развитие нарушений обмена объяснить временным сохранением действия инсулина, образовавшегося и выделенного в кровь до операции?

На основании приведенных данных, получается впечатление, что сахар проходит через диабетический организм пассивно, как некоторое индифферентное, чужеродное для организма вещество. Однако, такое заключение было бы слишком поспешным. Аргументация теории неусвояемости сахара диабетическим организмом базируется, главным образом, на двух фактах: на выделении сахара почками и на отсутствии изменений со стороны низкого дыхательного коэффициента после введения сахара. Однако, появление или усиление панкреатической гликозурии свидетельствует об избытке сахара в организме, а не о судьбе его. Отсутствие повышения дыхательного коэффициента в условиях сахарной нагрузки свидетельствует о недостаточности окисления, но ничего не говорит о том, подвергается ли сахар расщеплению, или нет. Усиленное расщепление белка и жира в диабетическом организме считается общепризнанным. По всей вероятности, то же усиление расщепления при недостаточном окислении продуктов распада свойственно и углеводному обмену. Повышение концентрации молочной кислоты в крови, выделение молочной

кислоты почками, высокий хромовый индекс кровяной плазмы, постоянная дизоксидативная карбонурия даже в агликозурических формах диабета—эти данные заставляют пересмотреть вопрос о неусвояемости сахара диабетическим организмом.

Вопрос о способности тканей диабетического организма к ассимиляции и утилизации сахара мог бы быть решен на основании исследования обмена в органах, изолированных от депанкреатизированного животного, если бы данные этих исследований были однообразны и согласны. Однако, результаты в руках отдельных исследователей весьма разноречивы. Ряд исследователей настаивает на том, что потребление сахара переживающими органами от диабетического животного остается тем же, что и в контрольных опытах (Patterson, Starling, Cruickshank, MacLeod, Pearce, Landsberg, Embden, Lesser, Hagermann, Verzár, Parnas, Kraus). Между мышцей нормальной лягушки и мышцей депанкреатизированной лягушки в анаэробной продукции молочной кислоты и в аэробной фазе репарации нет разницы (Парнас).

Генес считает, что „ткани диабетического животного не только не потеряли способности к захвату из крови сахара, но в абсолютном количестве захватывают его даже больше, чем ткани здорового организма. Все же при недостаточности, особенно при отсутствии инсулина в организме, захват тканями необходимого количества сахара происходит лишь при повышенном уровне сахара в крови. При панкреатическом диабете гипергликемия является компенсаторным приспособлением организма, обеспечивающим потребление тканями углеводов. Нет поэтому оснований стремиться во что бы то ни стало к устранению гипергликемии при диабете. Потребление в тканях углеводов характеризуется, главным образом, процессами расщепления сахара до молочной кислоты. Лишь меньшая часть сахара окисляется в них“. „Захват сахара из крови тканями диабетических собак не только не уменьшается, но даже значительно повышается. Вместе с тем повышается и новообразование углеводов из неуглеводов. Следовательно, теория непотребления сахара диабетическим организмом в том виде, как она формулирована Минковским и особенно Лэском, не подтверждается. Больше оснований имеет теория гиперпродукции сахара в диабетическом организме“ (Генес).

По данным Липкинда и Москаленко, стенка кишки нормальных и диабетических собак захватывает из циркулирующей крови одинаковое количество сахара. Это количество захваченного сахара в одинаковой мере увеличивается при повышении гликемии. Но кишечник диабетического животного отдает в кровь больше молочной кислоты, чем кишечник нормального животного. Это усиленное образование молочной

кислоты при усиленном захвате сахара из крови тоже свидетельствует о том, что расщепление сахара в диабетических тканях совершается живее, чем в нормальных. Но несовершенство окислительной фазы обмена есть причина того, что молочная кислота, образуемая в избытке, не окисляется и поступает из места ее образования в кровь. В диабетическом организме оптимальное усвоение сахара идет при высшей гликемии, чем в здоровом организме (Chambers). Поэтому понятно, что в условии ограничения углеводов в пище усвоение сахара диабетическим организмом ухудшается (Green, Swanson). Эти данные вполне согласуются с многочисленными клиническими наблюдениями об улучшении состояния диабетиков при назначении им углеводной диеты (Bowden, Richardson, Barack, Storn, Paulton, Fabrycant, Wiener, Adlerberg, Porges, Himwitch, Rabinowitch, Nixon).

В большинстве опытов, направленных на изучение поглощения сахара изолированным органом, учет этого поглощения делается на основании убыли концентрации сахара в питательной жидкости при пассаже ее через испытуемый орган. По отношению к диабетическим тканям такой учет может быть ошибочным, так как диабетическому организму свойственно усиленное образование сахара из неуглеводных компонентов. Такое образование сахара с выделением его в окружающую среду, конечно, легко может маскировать фиксацию сахара среды тканью.

Хромовый индекс кровяной плазмы есть показатель концентрации в крови так называемого остаточного углерода, т. е. концентрации углеродных соединений в фильтрате плазмы, освобожденной от белка и от сахара. (Подробности о хромовом индексе читатель может найти в главе об углеводном обмене). Эти соединения, хотя не целиком, но в большей части представляют собой остатки расщепленной и недоокисленной глюкозы (Polonovsky, Waremburg). При гликолизе человеческой крови *in vitro* резидуальный хромовый показатель увеличивается сильнее, чем содержание известных продуктов гликолиза, как молочная кислота, метилглиоксаль, пировиноградная кислота. Повышение хромового индекса *in vitro* идет независимо от изменений концентрации остаточного азота, т. е. независимо от протеолиза и без связи с ферментацией липондов (Polonovsky, Waremburg, Lamour). Гипергликемия вообще нередко сопровождается повышением концентрации несахарных углеродных соединений в крови, т. е. повышением остаточного хромового показателя. Концентрация остаточного углерода увеличивается при диабете вместе с гликемией. Если при нормальном обмене при гликемии в 0,092—0,14% хромовый индекс показывает 0,18—0,45, то

при неосложненном диабете с гликемией в $0,145-0,225\%$, хромовый индекс повышается до $0,52-0,81$, при тяжелом диабете с гликемией в $0,246-0,544\%$ хромовый индекс повышается до $0,87-1,85$ (Rathery, De Treverse). Увеличение концентрации остаточного углерода при панкреатическом диабете постоянно и пропорционально не только степени гипергликемии, но и степени ацидоза и гликозурии. При нарастании диабетического ацидоза увеличение хромового показателя идет быстрее и наступает раньше гипергликемии. При инсулинотерапии и щелочном лечении хромовый индекс тоже понижается раньше, чем удается выровнять или по крайней мере приблизить к норме гипергликемию. Накопление недоокисленных углеродных соединений в крови, как и увеличение содержания их в моче, наблюдаемое при диабете, при авитаминозах, при голодании, при злокачественных новообразованиях, наступает в результате недостаточности окислительной фазы обмена, в результате окисления, отстающего от расщепления, т. е. оно наступает в результате дизоксидативного состояния.

Панкреатический диабет и в гликозурической и в агликозурической форме представляет собой типичный пример извращения обмена в виде несоответствия энергии расщепления и интенсивности дыхания. Углерод ацетоновых тел в диабетической моче не покрывает всего избытка углерода. Помимо ацетона и кислот ацетоуксусной и β -оксимасляной, диабетическая моча содержит молочную кислоту и ацетальдегид. Будучи в общем смешанного происхождения, диабетическая дизоксидативная карбонурия по преимуществу есть карбонурия гликогенного происхождения. Избыток уже не сахара, а углеродных продуктов сахарного распада в диабетической моче заставляет критически подойти к теории полной потери диабетическим организмом способности к утилизации сахара. Вероятно, что сахар при сахарной болезни не только расщепляется клетками, но расщепляется с избытком. Особенно демонстративно связь дизоксидативной карбонурии при диабете с нарушением углеводного обмена выражается в реакции диабетического организма на сахарную нагрузку. Какова бы ни была реакция на сахарную нагрузку со стороны газового обмена и дыхательного коэффициента, всегда после нагрузки наблюдается повышение мочевого коэффициента даже за вычетом гликозурии. Таким образом, очевидно, что сахар в диабетическом организме расщепляется до какого-то неизвестного предела и покидает организм, не могущий полностью окислить продукты сахарного распада. Чем тяжелее диабет, тем сильнее в реакции на сахарную нагрузку преобладают реакции гликозурическая и карбонурическая над реакциями со стороны газообмена и газового коэффициента.

Экстирпация поджелудочной железы полная и неполная—классический метод получения диабета. В поисках химического агента специфично токсичного для островковой ткани было найдено, что аллоксан избирательно вызывает дегенерацию и некроз островков.

Яacob описал гликозурию у кролика от введения ему аллоксана. В этой работе микроскопическое исследование поджелудочной железы произведено не было. Большие дозы аллоксана (100 мг на 1 кг тела или больше) вызывают столь тяжелый некроз поджелудочной железы, что животное погибает в остром периоде, пока диабет еще не успевает развиваться. Введенное введение 75—100 мг аллоксана убивает собаку в течение недели. За это время проявляются симптомы диабета. После введения 50—75 мг аллоксана собаки живут неделями. У них развивается типичный диабет. На вскрытии обнаруживаются значительная вакуолизация железистых клеток поджелудочной железы, исчезновение γ -клеток из островков, жирная дегенерация печеночных клеток. После введенного введения 25 мг аллоксана на 1 кг тела островки уменьшаются числом и величиной. Большие дозы аллоксана повреждают почечный эпителий. Но от малых доз эпителий почки не страдает. Но в нем накапливается в результате длительной гликозурии избыточное количество гликогена,—как при клиническом диабете и при диабете, вызванном у животного экстирпацией поджелудочной железы (Goldner, Gömori). Аллоксановый диабет был получен у собак, кроликов и у крыс.

Клинический диабет

Клинический диабет отличается от экспериментального, вызываемого полной экстирпацией поджелудочной железы, главным образом тем, что у человека в громадном большинстве случаев дело идет о большей или меньшей степени недостаточности внутрисекреторной функции поджелудочной железы, начиная вполне компенсированным доброкачественным диабетом и кончая наиболее тяжелыми его формами. Но лишь в исключительных случаях клинический диабет развивается как острая и полная недостаточность поджелудочной железы.

Основной обмен у людей, больных диабетом, непостоянен. В ряде случаев он остается в пределах нормы (Johnson, Nehring, Weeder, Stüve, Du Bois, Schmall). Так, в руках Benedict'a и Joslin'a средняя теплопродукция у диабетика составляла 1,34 калории на килограмм веса тела за час при 1,345 калорий у здоровых людей. Среднее поглощение кислорода—4,59 см³ в минуту на килограмм при 4,24 у здоровых. Среднее выде-

ление углекислого газа— $3,26 \text{ см}^3$ при $3,65$ у здоровых. Интересно в этих числовых данных, что, несмотря на то, что они приближаются к норме, показания поглощения кислорода несколько превышают норму, тогда как показания выделения углекислого газа несколько отстают от нормы. Таким образом, диабетический организм в случаях заболевания средней тяжести, в случаях относительной компенсации поглощает кислород в большем количестве, чем тратит его на предельное окисление нутритивных веществ с образованием углекислого газа. Очевидно, что часть фиксированного кислорода тратится на какие-то другие реакции, не завершающиеся образованием углекислого газа. Весьма вероятно, что такое расхождение, выражающееся понижением дыхательного коэффициента, есть результат образования сахара из несахарных соединений. Частица сахара содержит больше кислорода, чем частица других нутритивных веществ. Для того, чтобы синтезировать глюкозу из продуктов распада белка и жира, этим остаткам необходимо добавить кислорода. Вероятно, что низкий дыхательный коэффициент у диабетиков имеет аналогичное происхождение, что и низкий дыхательный коэффициент зимне спящих, физиологически голодающих животных в период, предшествующий пробуждению. У зимне спящих резервы углеводов быстро истощаются. Сахар необходим для мышечной работы, которую животное производит при пробуждении, — и сахар образуется за счет жировых резервов. Беспорядочный и бесполезный синтез сахара в диабетическом организме так же, как и в организме голодающем, требует большего количества кислорода, чем его нужно для сжигания продуктов распада. В случаях тяжелого диабета основной обмен часто превышает норму. Количество выделяемого тепла на $10-15\%$ превышает среднюю норму здоровых людей. Количество выделяемого углекислого газа превышает норму на $6-7\%$, количество поглощаемого кислорода — на $16-21\%$. Magnus-Levy наблюдал случай тяжелого диабета с поглощением $5,88 \text{ см}^3$ кислорода в минуту на один килограмм веса тела. Характерно, что на фоне общего повышения газового и теплового обмена в случаях тяжелого диабета, как в случаях диабета относительно компенсированного, поглощение кислорода не соответствует выделению углекислого газа: поглощение опережает выделение, т. е. часть фиксированного кислорода тратится не на сжигание, а на окисление другого порядка. Только у очень истощенных больных с низким весом газообмен при вычислении на квадратный метр поверхности оказывается ослабленным (Allen, Du Bois). Диабетическое усиление основного обмена объясняется по-разному. Некоторые клиницисты связывают стимуляцию общего обмена с ацидозом

(Benedict, Joslin, Higgins). Однако, пропорциональности между степенью повышения газообмена и степенью ацидоза обычно нет. Из 35 случаев диабета, описанных Elmer'ом, Ptaszek'ом, Scheps'ом, основной обмен у десяти больных был повышен на 12—43%, у четырех—понижен на 11—17%, и у двадцати—нормален. В наиболее тяжелых случаях с сильным ацидозом как раз показания основного обмена были в пределах нормы. Кроме того, если бы ацидоз был прямой причиной усиления основного обмена, скорее следовало бы ожидать избыточного выделения углекислоты. В условиях усиленного кислотообразования углекислый газ освобождается при нейтрализации углекислыми солями тканей и крови образовавшихся кислот. Однако, при диабете повышение газообмена определяется, главным образом, не усиленным выделением углекислого газа, но усиленным поглощением кислорода.

Другие клиницисты (Allen, Du Bois, Falta, Lusk, Wilder, Boothby, Beeber) усматривают причину повышения основного обмена в характере диеты, в которой часто преобладают белки. Однако, у здоровых людей на той же диете основной обмен остается нормальным (Bernstein). В случаях успешного лечения диабета основной обмен понижается до нормы, несмотря на то, что диета остается, как и была, преимущественно белковой. Против такой зависимости диабетического повышения основного обмена от белковой стимуляции свидетельствуют наблюдения нередко ослабленной или даже отсутствующей у диабетика специфической динамической реакции на белковые нагрузки.

Попытка объяснить повышение основного обмена при недостаточности поджелудочной железы преобладанием функции щитовидной железы вследствие ослабления ее антагониста—инсулярной ткани (Falta, Eppinger, Laurent, Rudinger) плохо обоснована. Антагонистическое взаимодействие между островковой частью поджелудочной железы и щитовидной железой ничем не доказано. По всей вероятности, его просто нет. К тому же, нарушение обмена при диабете с его отчетливо выраженным дизоксидативным состоянием ясно отличается от нарушения обмена при гипертиреозе, где на первый план выступает как раз усиление оксидации.

Как и экспериментальный, клинический диабет характеризуется низким дыхательным коэффициентом, тем более низким, чем тяжелее форма диабета. Помимо недостаточности окислительных процессов по сравнению с расщеплением, помимо несовершенного сжигания продуктов распада сахара, понижение дыхательного коэффициента обуславливается образованием сахара из жира и из белка. Образование сахара из белка, идущее при диабете с большой интенсивностью,

когда из 100 г белка образуются 60 г сахара, обуславливает понижение газового коэффициента не ниже 0,67. Не касаясь возможности образования сахара из жира, Grafe считает показания дыхательного коэффициента ниже 0,67 результатом или каких-то физических процессов, вроде фиксации углекислого газа, или результатом методической ошибки.

Изменения сахарного обмена при панкреатическом диабете настолько постоянны и настолько легко диагностируются, что раньше в извращении сахарного обмена усматривали сущность диабета. Относительно недавно (в 1923 г.). Grafe писал, что сущность диабета заключается или в усиленном образовании сахара или в потере способности к ассимиляции сахара. В 1935 г. Isaak писал, что общее нарушение обмена при диабете складывается из двух компонентов: первый — нарушение ассимиляции пищевого сахара, второй — нестойкость печеночного гликогена. Действительно, ряд фактов свидетельствует, что диабетический организм не справляется или плохо справляется с сахаром. Как у депанкреатизированных животных, у людей с тяжелым диабетом энтерально и парентерально введенный сахар количественно выбрасывается почками. В условиях исключения углеводов из диеты сахар продолжает выделяться. В таких условиях мочевой коэффициент D/N устанавливается на довольно стойком уровне. Это наблюдение указывает, что сахар, образовавшийся в организме из продуктов распада белка, усваивается так же плохо, как и сахар экзогенный. Сахарные нагрузки не вызывают повышения дыхательного коэффициента, т. е. всосавшийся сахар не окисляется до конца, не доводится до углекислого газа. Мышечная работа в условиях здорового обмена совершается прежде всего за счет утилизации химической энергии сахара. У тяжелых диабетиков при работе гликозурия не только не ограничивается, как следовало бы ожидать, исходя из усиленного потребления сахара работающими мышцами, но, наоборот, нередко возрастает.

Показателем усвоения тканью сахара может служить изменение концентрации сахара в крови при пассаже через данную ткань, т. е. разница концентрации сахара в артериальной и венозной крови. У человека взятие крови из артерии затруднительно и неприятно для объекта исследования. Поэтому в большинстве случаев у человека сравнение гликемии производится в крови венозной и капиллярной, которая условно приравнивается к артериальной. У здорового человека сахарная еда увеличивает разницу в концентрации сахара, т. е. сахарная нагрузка стимулирует захват сахара тканями. У диабетика эта стимуляционная реакция на сахарную нагрузку отсутствует, усиления ассимиляции сахара нет (Falta).

Однако, это отсутствие реакции при диабете, хотя наблюдается нередко, совсем не является правилом. Разница содержания сахара в капиллярной и в венозной крови у диабетика меньше, чем у здорового человека, но она все-таки в большинстве случаев существует, т. е. хотя и ослабленно, но фиксация сахара тканями идет и в диабетическом организме (Depisch, Hasenöhr). В условиях потребления сахара при мышечной работе содержание молочной кислоты в крови диабетика увеличивается, хотя и в меньшей мере, чем у здорового человека, но все-таки увеличивается (Colazzo).

Большинство аргументов, приводимых для доказательства неусвояемости сахара диабетическим организмом, можно с успехом использовать для доказательства усиленного образования сахара. При напряженной мышечной работе, особенно при работе, связанной с нервным возбуждением, не только у диабетика усиливается гликозурия, но и у здорового человека нередко начинается гликозурия, — благодаря внезапному чрезмерному образованию сахара, концентрация которого в крови превосходит порог выделения его почками. Наоборот, умеренное и рационально дозированное мышечное движение в большинстве случаев диабета способствует ограничению утренней гипергликемии и уменьшению гликозурии, т. е., как и в здоровом организме, помогает усвоению сахара (Bertram).

Высокий и стойкий мочевой коэффициент D/N постоянен не только при панкреатическом диабете в условиях голодания, но и при гликозурии, вызванной отравлением флоридином, где нет нарушения ассимиляции сахара, но где, благодаря потере большого количества сахара почками, идет усиленное образование его из неуглеводных нутритивных компонентов.

Отсутствие повышения дыхательного коэффициента после сахарной нагрузки или при мышечной работе диабетика доказывает несовершенное сжигание сахара, но не доказывает отсутствия расщепления его. При нормальном обмене избыток сахара в крови улучшает условия ассимиляции настолько, что временное гипергликемическое состояние сменяется, как правило, гипогликемической фазой, обусловленной усиленной фиксацией сахара тканями. У гипертонических диабетиков гипогликемическая реакция на сахарную нагрузку, алиментарная гипогликемия выражена еще отчетливее, чем у здоровых (Kylin). Введение сахара вызывает у диабетиков, как и у здоровых, временное увеличение содержания молочной кислоты в крови. Только в случаях очень тяжелого диабета этой гиперлактациемии не наступает (Folch, Corrasco-Formiguera).

На основании экспериментальных данных и клинических наблюдений, касающихся судьбы сахара в диабетическом организме, Cohn и Houget высказывают предположение, что поджелудочная железа своей внутрисекреторной деятельностью регулирует не столько ферментацию и ассимиляцию готового сахара в организме, сколько образование его из песахарных компонентов—из белка или жира. Это избыточное образование сахара в диабетическом организме обуславливает накопление сахара в крови—от едва заметного превышения нормальной концентрации до концентрации в 950 мг⁰/₀ (Adlersberg, Porges).

Соответствует ли сахар, образующийся в избытке и накапливающийся в диабетическом организме, обычному сахару, циркулирующему в организме здоровом? С развитием учения о диабете была выдвинута теория о биологическом значении третьего изомера глюкозы, именно формы, которой приписывается роль ассимилируемого и реактивного сахара (Hewitt, Pryde). Название третьего изомера сахара γ -глюкозой не совсем удачно, так как оно вносит некоторую путаницу в понятие: γ -кольцом называется кислородная связь между первым и четвертым атомами углерода в сахарной молекуле, т. е. бутиленовое положение кислородного кольца, что как раз не свойственно γ -глюкозе.

Структурная формула γ -глюкозы неясна. Возможно, что особенность структуры заключается в соединении кислородным кольцом первого атома углерода в цепи сахарной молекулы со вторым и с третьим. Возможно, что каждый из этих изомеров, подобно α - и β -глюкозам, имеет по две стереоизомерных формы. Тогда речь идет уже не о γ -глюкозе, а о γ -глюкозах. Если классифицировать различные гексозы по положению кислородного мостика, то α - и β -глюкозы получат обозначение 1—4, γ -глюкоза—1—2 или 1—3 (Pringsheim).

Из раствора обычной глюкозы методом метилирования можно выделить некристаллизующийся сиропообразный глюкозид, очень легко подвергающийся гидролизу (Fischer). Дальнейшее метилирование позволяет получить 4-метиловое соединение, отличное от тетраметил-глюкозы,—тетраметил- γ -глюкозу (Lewine). Но в свободном виде этого сахара получить не удастся. При омылении глюкозида, при отнятии метиловых групп сахар в процессе омыления или снова метилируется или окисляется. Таким образом, γ -глюкоза, как свободный сахар, неизвестна. Известны только метилглюкозид Fischer'a и тетраметил-глюкозид Lewine'a. Irvine γ -глюкозе приписывает этиленовое или пропиленовое положение кислородного кольца. Bleyer и Schmidt считают γ -глюкозу циклическим соединением с 4 атомами углерода в кольце.

Смещение углеродного кольца известно по отношению к многим сахарам. В настоящее время различные сахара со смещенным кислородным кольцом именуются общим названием γ -формы. Ввиду их чрезвычайно высокой реактивности, они не получают в чистой форме. Глюкозиды же и метиловые дериваты в γ -форме получены из глюкозы, галактозы, маннозы и фруктозы. Дериваты γ -формы легко окисляются. Они редуцируют жидкость Fehling'a на холоде. Без нагревания они образуют различные глюкозиды, тогда как α - и β -изомеры требуют для образования глюкозидов нагревания не меньше, чем до 100° (Eliasberg).

При соприкосновении с живой клеткой некоторые свойства сахара меняются. Так, при промывании изолированного сердца питательной жидкостью, пропущенной предварительно через поджелудочную железу, из глюкозы конденсируется какой-то сахар, по редуцирующей способности соответствующий виноградному сахару, но по ротационной способности отстающий от виноградного сахара. Этот полисахарид, как углевод редуцирующий, нельзя признать ни мальтозой, ни гликогеном (Clark). После пятиминутного пребывания вырезанной петли кишки в сахарном растворе сахар сохраняет способность к восстановлению, но частично теряет способность поворачивать плоскость поляризованного луча. Он начинает показывать угол вращения 20° , т. е. ниже, чем β -глюкоза. Раствор его обесцвечивает на холоде перманганат калия. Живая клетка перевела глюкозу питательного раствора в γ -форму (Hewitt, Pryde). Под влиянием спиртовой вытяжки слизистой оболочки кишки сахар тоже частично теряет ротационную силу при сохранении редуцирующей способности (Richaut, Coirre).

Кровяной сахар, с его ротационной способностью низшей, чем у α - и β -глюкозы, с его восстановительной способностью, соответствующей редукционной способности глюкозы, имеет алифатический характер, что доказывается поведением его в электрическом поле (Thomas). У сахара, свежее выделенного из крови здорового человека, вращающая способность значительно отстает от восстановительной. При стоянии это расхождение постепенно сглаживается. У сахара, выделенного из крови диабетика, наоборот, значительно отстает восстановительная способность, по сравнению с ротационной. По мере хранения редукционная способность нарастает до ротационной. Это наблюдение позволило Winter'у и Smith'у присоединиться к теории Hewitt'a и Pryde'a о γ -глюкозе как о единственной усвояемой животной клеткой форме сахара. Источниками γ -модификации, согласно этой теории, служат α - и β -формы глюкозы. Переход же их в усвояемую форму совершается под влиянием панкреатического гормона.

Углеводы в тканях. Раньше уже было упомянуто, что экспериментальный диабет в условиях тотального удаления поджелудочной железы сопровождается полной или частичной потерей гликогена печени и уменьшением содержания гликогена в мышцах. У человека в большинстве случаев некоторое количество гликогена в печени сохраняется даже в случаях, где не была применена инсулиновая терапия. Гистологически гликоген обнаруживается в виде венчика, окружающего ядро печеночных клеток и жировые капли в них. Помимо гликогена, в печени содержатся и другие углеводы. В печени умершего в состоянии диабетической комы общее количество углеводов достигает 3%. В печени диабетиков, умерших без комы от инфекционных осложнений—от фурункулеза, флегмоны, пневмонии, заражения крови,—валовое содержание углеводов составляет 1,7% (Popper, Wozasek).

Сахар содержится и в коже. У здорового человека среднее содержание сахара в коже составляет 61 мг%, у мыши—69 мг%, у собаки—101, у крысы—104, у свинки—149, у кролика—155 мг%. Своеобразное местное нарушение сахарного обмена в виде накопления сахара в коже при нормальной гликемии, называемое „кожным диабетом“, клинически принимает форму неподдающегося обычному местному лечению фурункулеза, экземы, pruritus, абсцессов потовых желез. Сахар после глюкозной нагрузки после фазы гипергликемии в большом количестве фиксируется такой кожей. Генетическая близость только „местного диабета“ с общей недостаточностью внутрисекреторной деятельности поджелудочной железы подчеркивается эффективностью лечения инсулином и ограничением углеводов в пище (Urbach, Depisch, Sicher).

Нарушение жирового обмена. Гиперлипемия—постоянный спутник неосложненного диабета. В редких случаях очень тяжелого диабета с резко выраженным истощением больного содержание жира в крови уменьшается. Но такая гипопипемия наступает в условиях длительного исключения жиров из диеты, т. е. такая гипопипемия наступает, в конце концов, в результате голодания (Falta). У депанкреатизированных собак в последний период диабета содержание жира в крови тоже иногда уменьшается, что зависит от глубокого нарушения всасывания жира (Chaikoff, Kaplan), т. е. как и у человека, она наступает в результате голодания. Накопление жира в крови обуславливается мобилизацией жирового депо и освобождением жира из белковых связей. Таким образом, диабетическая гиперлипемия является одним из проявлений общего типа нарушения обмена, характерного для диабета,—избыточного, беспорядочного и бесполезного расщепления

всех нутритивных компонентов, расщепления, не завершающегося достаточным окислением.

Увеличение содержания жира и увеличение содержания сахара в крови диабетика приблизительно одинаковы. Как и гипергликемия, так и гиперлипемия выравниваются под влиянием инсулинизации. Но гиперлипемия оказывается более торпидной и с большим трудом поддающейся влиянию инсулина, чем гипергликемия (Dirr, Hoffmann). Диабетическая гиперлипемия не ограничивается увеличением содержания нейтрального жира в крови. Вместе с концентрацией нейтрального жира повышается концентрация холестерина и фосфатидов, хотя и в меньшей степени, чем концентрация нейтрального жира. Судя по иодному числу жира крови, т. е. судя по степени его насыщенности, избыток кровяного жира происходит из жира протоплазмы. Иодное число жира гиперлипемической плазмы выше иодного числа пищевого жира. Жира в диабетической крови может быть так много, что при стоянии плазмы жир собирается на поверхности, как сливки на поверхности молока. Избыток жира сообщает плазме крови диабетика опалесцирующий, иногда прямо молочный вид.

Извращение жирового обмена в виде расщепления сверх меры, не завершающегося окислением, является причиной накопления в крови кетоновых тел, как недоокисленных продуктов распада жирных кислот. При тяжелых формах диабета кетоз осложняется несовершенным выделением кетоновых тел. При удовлетворительно работающей почке и при умеренном образовании кетонов концентрация их в моче в 10 раз больше, чем в крови. Если образование кетоновых тел идет с очень большим избытком, то концентрация их в моче еще больше увеличивается, по сравнению с концентрацией в крови. Соотношение содержания кетоновых тел в моче и в крови при ренальном и панкреатическом диабете, т. е. в условиях избыточного образования и удовлетворительного выделения кетонов, достигает 21—28. Но при тяжелом диабете, особенно в прекоматозном и коматозном состоянии кетоновые тела не только образуются в избытке, но и задерживаются в организме. Почка не концентрирует больше кетонов крови. Коэффициент распределения кетоновых тел между мочой и кровью падает до 0,63. Вместе с нарастающей кетонемией в прекоматозном и коматозном состоянии нарастает содержание кетоновых тел и в спинномозговой жидкости. Кетоз спинномозговой жидкости значительно труднее поддается инсулиновому лечению. Поэтому легко может наступить состояние, когда содержание кетоновых тел в спинномозговой жидкости оказывается вдвое выше, чем содержание их в крови. Возможно, что плохая доступность спинномозговой жидкости

с накопившимися в ней кетоновыми телами воздействию инсулина объясняет случаи нарастающих коматозных явлений, несмотря на устранение, благодаря инсулинизации, гипергликемии и кетонемии (Bulow-Hensen).

Весь обмен диабетического организма в целом характеризуется одинаковым типом извращения: усиленным распадом, не покрываемым окислением. Само по себе окисление может быть и выше нормы, и ниже нормы, и в пределах нормы. Но какова бы ни была интенсивность окислительных процессов, она всегда оказывается недостаточной по сравнению с интенсивностью расщепительных процессов.

После введения диабетикам сахара газообмен увеличивается, но в значительно меньшей степени, чем он должен был бы увеличиться, если бы весь всосавшийся, захваченный и расщепленный в тканях сахар подвергся в них полному окислению.

В результате такой дизоксидации в организме диабетика накапливаются кислые недоокисленные и неокисленные продукты: аминокислоты и полипептиды в результате распада белка, жирные кислоты, ацето-уксусная и β -оксимасляная кислоты в результате распада нейтрального жира и фосфатидов, молочная, пировиноградная кислоты в результате распада сахара. Уже из этого перечисления видно, что многие среди продуктов распада имеют характер кислот. Поэтому понятно, что в результате избыточного распада, не покрываемого окислением, в организме развивается в большей или меньшей степени **ацидотическое** состояние. При легких формах диабета ацидоз компенсирован. Нет не только смещения актуальной реакции крови, но нет и понижения способности плазмы крови к связыванию углекислого газа, т. е. нет истощения щелочного резерва крови. Однако, и в этих наиболее доброкачественных случаях можно выявить тенденцию к ацидозу. Степень компенсированного ацидоза легко учесть на основании того количества щелочи, которое нужно ввести в организм для осреднения мочи. Здоровый человек при смешанном питании выделяет щелочную мочу после приема 5—6 граммов соды. Чем больше уклон в ацидотическую сторону в обмене, тем большее количество соды требуется для перевода реакции мочи в щелочную. В легких случаях диабета моча осредняется почти с той же легкостью, что и у здорового человека. В тяжелых случаях диабета, особенно в состоянии диабетической комы, иногда даже 100 граммов соды оказываются недостаточными для перевода кислой реакции мочи в щелочную.

В тяжелых случаях диабета всегда понижен щелочный запас крови. При диабетической коме плазма не в состоянии связать больше 50 объемов углекислого газа. В коматозном

состоянии способность плазмы связывать углекислый газ падает до 7% CO_2 .

После введения в практику лечения диабета инсулина диабетический ацидоз наблюдается значительно реже. Редко он достигает такой интенсивности, какой достигал в доинсулиновый период. Однако, и после введения в практику инсулина ацидоз бывает не так уже редко. Например, среди 1865 диабетиков, прошедших через Университетский госпиталь в Пенсильвании, 220 оказались в ацидотическом состоянии (Beardwood).

Даже актуальная реакция крови, концентрация ионизированного водорода соответствует не слабо щелочной реакции, как в норме, но иногда реакция бывает кислее нейтральной. В наиболее тяжелых формах, особенно при коматозном состоянии рН крови может быть ниже 7.

Диабетики—люди с нарушенным обменом, с нарушенными нутритивными процессами в тканях, люди отравленные, благодаря постоянным дизоксидации, азотемии, ацидозу и кетозу. Поэтому понятно, что диабетический организм особенно плохо защищен от различных вредных воздействий эндогенного и экзогенного характера. Поэтому понятно, что течение диабета нередко отягчается различными **осложнениями**.

Нередким спутником диабета является **артериальная гипертония**. И, наоборот, нередко генуинная гипертония сопровождается некоторыми симптомами диабета, как гипергликемия, чрезмерная гипергликемическая реакция на сахарную нагрузку, понижение способности к ассимиляции сахара (Weichmann). Нарушение обмена, наблюдаемое нередко при гипертоническом нефросклерозе, развивается, вероятно, вследствие склерозирования поджелудочной железы (Herxheimer). Осложнение гипертонией изменяет во многих отношениях клиническую картину диабета настолько, что, например, Kylin считает гипертонический диабет и диабет с нормальным артериальным давлением патогенетически разными заболеваниями. Гипертонические диабетики склонны к особой неустойчивости гликемии. Алиментарная гипогликемия у диабетиков гипертонических выражена отчетливее, чем даже у здоровых людей. У нормотонических диабетиков концентрация сахара в крови после сахарной нагрузки повышается сильнее, чем у диабетиков гипертонических (Kylin).

За последние 15 лет в клинической картине панкреатического диабета все больше и больше внимания обращают на себя осложнения со стороны сосудистой системы. Считается, что диабет способствует развитию артериосклероза. Впервые на связь диабета с склеротичными изменениями в артериях указал Joslin, потом—Root, Warren, Widler. В 1942 г. в Нью-Йоркском

госпитале с целью выяснения этой связи было проведено специальное патологоанатомическое исследование сосудистой системы у 193 умерших от диабета и у 2250 умерших от других заболеваний (Lisa, Magiday, Calloway). Характер и степень поражения сосудистой системы в обеих группах оказались одинаковыми. Но у диабетиков патологическое состояние сосудистой системы бывает чаще. У диабетиков и у недиабетиков склеротичные изменения отягчаются с возрастом. Но у диабетиков эти изменения приходятся на более ранний возраст, т. е. развиваются раньше. У диабетиков чаще и тяжелее поражаются венечные сосуды сердца, чаще и тяжелее развиваются инфаркты сердечной мышцы, чаще происходит закупорка коронарных артерий. У диабетиков чаще подвергаются склерозу почечные артерии.

Американские клиницисты подчеркивают связь диабета с склерозом венечной артерии. Действительно, на вскрытии умерших от диабета коронарный склероз обнаруживается чаще, чем у умерших от других причин в том же возрасте (Nathanson). И прогноз коронарного склероза у диабетиков хуже. Очень часто электрокардиограмма, снятая от диабетика, показывает отклонения от нормы. Так, из 100 случаев диабета, прослеженных Streit'ом, в 83 было установлено отклонение от нормы проводимости предсердия. Из 400 диабетиков, прослеженных Randai и Weitz'ом, в 40% оказались отклонения от нормы в электрокардиограмме, в 20% была обнаружена декомпенсация сердца, в 10% — стенокардические симптомы, в 30% — повреждения периферических сосудов с изменениями глазного дна, в 68% — периферический артериосклероз. Правда, в половине приблизительно случаев изменения в сердечно-сосудистой системе не были причинно связаны с диабетом. Особенно ясно связаны с диабетическим нарушением обмена изменения в сосудах сетчатки и глазного дна. При высокой гипертонии изменения в сосудистой системе и осложнения со стороны глаза нередко занимают центральное место в клинической картине болезни (Randai, Weitz).

У диабетиков моложе 35 лет глазные осложнения в виде ретинопатии, катаракты, изменения рефракции бывают редко. Однако, O'Brien и Allen обнаружили ретинопатию с характерными кровоизлияниями и с очагами перерождения у 23 молодых диабетиков из 555. У 43 из 250 молодых диабетиков было обнаружено повреждение хрусталика. Катаракта осложняет диабет приблизительно у одного из каждых 6 молодых диабетиков.

Диабет характеризуется неустойчивостью температуры тела с выраженной склонностью к гипотермии (Root).

Диабетики в большей мере, чем люди со здоровым обменом

ном, подвержены туберкулезной инфекции. Еще в начале XIX века Nicolas и Guendeville описали сочетание туберкулеза с диабетом под названием „*phthisurie sucrée*“. Несколько лет спустя английские клиницисты Copland и Bardsley написали, что туберкулез комбинируется с диабетом столь часто, что его можно рассматривать как одно из осложнений диабета. „До введения нового метода лечения диабета и до периода изоляции туберкулезных больных из общих больниц распространение туберкулеза среди диабетиков было ужасающим. По данным многих из крупных европейских городских больниц, приблизительно в половине случаев вскрытия умерших от диабета обнаруживался активный легочный туберкулез“ (Perla and Marmorston).

Клиницистам хорошо известны упорные фурункулезы и пиодермиты, осложняющие диабет. Характерно в этом отношении описание случая Urbach'a: ulcerация кожи груди на почве невыявленного раньше диабета с резорбцией продуктов гангренозного распада и с хроническим отравлением больной. В оториноларингологической клинике в Charité за шесть лет зарегистрированы 30 случаев гнойного воспаления среднего уха в комбинации с диабетом (Bearth).

Многие клиницисты наблюдали перитонеальные явления при надвигающейся диабетической коме (Usadel, Ehrmann, Jakobi, Hamburger, Loewenberg, Joel, Melchior). Некоторые явления раздражения брюшины у диабетиков связаны с гиперсекрецией желудка (Noorden), некоторые — с перипанкреатитом, некоторые — с раздражением солнечного сплетения (Craselius).

Нередко при лечении диабета не обращают должного внимания на инфекцию мочевых путей. Пиелонефрит, который может закончиться разрушением почечной ткани и таким образом быть непосредственной причиной гибели диабетического больного, — нередкое осложнение диабета. У диабетика пиелонефрит имеет тенденцию к особенно тяжелому течению с образованием широких некрозов почки. Ophüf при вскрытии погибших от диабета поражение верхних мочевых путей находил в 20%, т. е. при вскрытии погибших от диабета инфекция мочевых путей встречается в 5 раз чаще, чем при вскрытии погибших от других заболеваний.

Günter 10 раз обнаружил на вскрытии омертвление почечных пирамид. 7 из этих 10 случаев — погибшие от диабета.

Инфекция, проникающая в мочевые пути, ликвидируемая в здоровом организме, в диабетическом организме с его уменьшенной сопротивляемостью распространяется. Иногда заражение мочевых путей остается бессимптомным и обнаруживается только на вскрытии, иногда же проявляется пиурией,

гематурией, лихорадкой. Из мочи диабетиков высеваются белый и золотистый стафилококки, энтерококк, *bac. alcaligenes faecalis* и др. (Harrison, Bailey).

Sharkey и Root при вскрытии 195 погибших от диабета у 35 обнаружили гнойное заражение мочевых путей. Заражение мочевых путей происходит нередко гематогенно—вторично при первичной локализации инфекции в коже. Иногда дело идет о восходящей инфекции кишечной палочкой. „Частота заражения мочевого тракта при диабете, даже у больных, хорошо обеспеченных диетой и достаточным количеством инсулина, является угрожающим напоминанием, что диабетический организм особенно подвержен заражению“ (Perla and Marmorston).

Диабет, осложненный недостаточностью печени, инфекционными заболеваниями, гипертонией, особенно тяжел потому, что такие больные нередко оказываются резистентными к инсулину.

Диабетические нарушения обмена наблюдаются в большей части случаев острых заболеваний поджелудочной железы как панкреатит, абсцесс, некроз. Особенно часто острые заболевания поджелудочной железы сопровождаются гипергликемией иногда с гликозурией, иногда без гликозурии. Однако, полная картина диабета в таких условиях развивается редко. Например, гликемическая кривая после сахарной нагрузки у больных с острыми поражениями поджелудочной железы мало отличается от нормы. Острые панкреатиты могут проходить бесследно. Но иногда в результате их в течение нескольких лет развивается картина гормональной панкреатической недостаточности (Rosenberg).

Особенно склонны к осложнениям всякого рода диабетики с инсулинорезистентной формой диабета. Дифференцировка среди диабетиков инсулинорезистентной и инсулиночувствительной форм принадлежит Falta. Инсулиночувствительная форма характеризуется быстрой реакцией на инсулин и незначительной потребностью в инсулине для поддержания больного в относительном равновесии, высшим глюкозным коэффициентом, т. е. большим количеством глюкозы, ассимилируемым на единицу введенного инсулина. Эта чистая инсулярная, неосложненная форма свойственна преимущественно юношескому возрасту. Инсулинорезистентная форма, протекающая в большинстве случаев с осложнениями в виде гипертонии, ожирения и прочих, свойственна преимущественно пожилому возрасту.

Плохая резистентность диабетического организма по отношению к разного рода заражениям, наблюдаемая в клинике, подтверждается и экспериментально. Так, депанкреатизированные кошки раньше погибают от заражения золотистым стафило-

кокком, чем нормальные кошки (Richardson). После депанкреатизации кровь теряет натуральную бактерицидность по отношению к кишечной палочке, тифозной бактерии и бактерии дизентерии Shiga. Наряду с потерей бактерицидности, значительно уменьшаются титр комплемента и содержание натуральных гемолизинов в сыворотке собаки для эритроцитов кролика (Sweet). Титр комплемента и бактерицидная способность крови уменьшаются и при клиническом диабете, как, впрочем, и при многих других хронических заболеваниях (Longescope).

Диабетический организм хуже, чем нормальный, вырабатывает антитела. Для примера можно привести данные Richardson'a, который вакцинировал людей против брюшного тифа. Титр агглютининов у вакцинированных диабетиков оказался значительно ниже, чем у недиабетиков. У недиабетических больных после вакцинации титр агглютининов больше, чем в половине случаев, был выше 1:20000. Среди диабетиков такой титр удалось получить только в 5%. Титр выше 1:500 был получен у недиабетиков в 85%, у диабетиков — только в 44%.

Perla и Marmorston подробное рассмотрение вопроса о значении диабета для общей резистентности организма заканчивают такими выводами:

„При экспериментальном диабете, вызванном у собак панкреатомией, значительно уменьшается комплементарный титр сыворотки. Это сопровождается уменьшением концентрации натурального гемолизина к эритроцитам других животных и значительным уменьшением бактерицидной способности по отношению к *bacterium coli communis*, *bacterium typhosus*, *bacterium dysenteriae* (Shiga) и в меньшей степени по отношению к гнойному золотистому стафилококку. У диабетиков комплементарный титр может быть нормальным и уменьшенным. Нередко наблюдается уменьшение бактерицидной способности целой крови по отношению к многим патогенным микробам, по отношению к стрептококкам, стафилококкам и пневмококкам, но у многих больных это свойство остается неизменным. Способность к образованию агглютина к тифозной вакцине при диабете меньше, чем у нормальных индивидов, но в общем это уменьшение наблюдается главным образом при тяжелом диабете. Уменьшение образования антител при тяжелом диабете можно объяснить плохим питанием и обезвоживанием тканей. Оно, по видимому, не имеет отношения к гипергликемии, так как экспериментальная гипергликемия у кроликов, вызванная введением адреналина или ввешиванием глюкозы, не меняет образования антител. Диабетики более подвержены фурункулезу и другим кожным

инфекциям. Не установлено определенно, насколько эта увеличенная чувствительность кожи к стафилококковому заражению зависит от гипергликемии, хотя содержание глюкозы в коже и в слизистых оболочках меняется соответственно изменениям ее в крови. Грибковые заражения, как эпидермофитоз, трихофитоз, инфекция *monilla*, более часты у диабетиков. Эпидермофитоз особенно опасен у диабетика, поскольку он ведет к экскориациям и предрасполагает ткани к вторичному заражению. Накопление глюкозы в коже увеличивает чувствительность к грибкам, создавая более благоприятные условия для их роста. *Pruritus vulvae*, *vulvovaginitis*, *pruritus ani* у диабетиков определенно связаны с гликозурией и обыкновенно с грибковым заражением. Устранение гликозурии и фунгицидные препараты вылечивают эти состояния. Инфекции мочевых путей весьма часты при диабете. Они могут быть гематогенными и происходить из зараженного кожного очага, или восходящими и происходить из бывшего раньше цистита. Катетеризация диабетиков должна производиться с максимальными предосторожностями, где можно—ее лучше не делать. Доказано, что натуральная резистентность к первичному туберкулезному заражению у диабетичных детей значительно ниже, чем у нормальных детей. Частота положительных реакций на туберкулез и рентгенологического обнаружения первичной инфекции, как и активного заболевания у одновозрастных групп детей, у диабетичных детей больше, чем у недиабетичных. В эксперименте панкреатомированная собака оказалась более восприимчивой к искусственному заражению человеческим и бычьим туберкулезом, чем нормальная собака. Легочный туберкулез среди диабетиков обнаруживается в 3—5 раз чаще, чем среди прочего населения. Заболевание у диабетиков более коварно в своем начале. Более выражена тенденция к кровохарканию, более часто бывает смертельное кровотечение. Патологоанатомическое исследование показывает меньшую заинтересованность плевры, фиброз не так экстенсивен, бронхоэктазы в нижних долях редки. Экстрапульмональный туберкулез, милиарная диссеминация, амилоидная болезнь у диабетических туберкулезных больных бывают менее часто, чем у туберкулезных недиабетичных больных. Эта разница зависит от более быстрого темпа развития туберкулеза при диабете. Прогноз при наличии активного туберкулеза плох. Средняя продолжительность жизни после распознавания туберкулеза равна одному—двум годам в огромном большинстве случаев. Сахарный диабет определенно понижает приобретенную резистентность к туберкулезной инфекции и ее токсемии и оказывает неблагоприятное влияние на равновесие между асимптоматичной.

или латентной инфекцией и прогрессирующим заболеванием, характеризующее человеческий туберкулез. Инсулин и адекватное диетическое лечение несомненно улучшают жизнь туберкулезных диабетиков и увеличивают резистентность диабетиков к инфекции. Но несмотря на эти мероприятия, при наличии обеих болезней в умеренно тяжелой форме не удастся предотвратить неминуемо смертельный конец. Инсулиновая терапия не повышает резистентности диабетика до нормального уровня. Инфекция имеет выраженное влияние на углеводный обмен. При умеренных инфекциях или токсемиях у человека и у экспериментальных животных сахарная толерантность уменьшается, и гликемия может увеличиться. Позднее в течение токсемии гипергликемия сменяется гипогликемией (и увеличением толерантности к сахару). Разноречивые литературные данные легко можно объяснить. Механизм происхождения этих изменений был предметом многочисленных дискуссий. Мы рассмотрели в деталях влияние на резистентность разных компонентов в обменном нарушении при сахарном диабете. Гипергликемия и уменьшенная толерантность к сахару, повидимому, неответственны ни в нарушении образования антител, ни в общем уменьшении резистентности. Гипергликемия может иметь некоторое значение в уменьшении кожной резистентности к инфекции путем создания более благоприятных условий для роста некоторых бактерий и особенно для роста грибков. Концентрация сахара в коже меняется прямо пропорционально вместе с изменением содержания его в крови, хотя в коже оно обыкновенно меньше, чем в крови. Гликозурия также способствует развитию vulvovaginitis и pruritus, создавая более благоприятную почву для грибковой инфекции на участках слизистой, постоянно омываемых мочой, богатой глюкозой. Некоторые факты в извращенном жировом обмене у диабетиков могут иметь значение для уменьшения резистентности. Остроумное объяснение, поддержанное экспериментальными доказательствами, представлено Long'ом относительно уменьшения резистентности диабетика к туберкулезу. При диабете утилизация жира усилена, как замещение нарушенного углеводного обмена. При увеличенной скорости расщепления жира глицерин освобождается более быстро и, вероятно, оказывается более легко усвояемым. Туберкулезные бактерии могут получать углерод только из глицерина, и их рост на искусственных средах меняется с изменением содержания в среде глицерина. Накопление глицерина в организме диабетика может увеличить его подверженность туберкулезу путем создания более благоприятной почвы для размножения бактерий. Увеличенный ацидоз при тяжелом диабете наступает тоже в резуль-

тате нарушенного жирового обмена и приводит к обезвоживанию тканей. Это приводит к потере тканями нелетучих оснований. Тканевое обезвоживание отражается на водном обмене и на выходе антител из тканей в кровь. Другое возможное следствие нарушенного жирового обмена и липемии—накопление липоидов (особенно эфиров холестерина) в клетках макрофагической системы. Холестерин может иметь влияние на функциональную активность этих клеток. С нарушением их фагоцитарной активности и способности к образованию антител возможно нарушение этой фазы в механизме натуральной резистентности. Хотя определенного влияния сахарного диабета на белковый обмен нет, некоторые изменения наступают вторично вследствие патологических изменений, вызванных диабетом. В результате нарушения окисления углеводов организм принужден сжигать белок, как он делает это при голодании. Конечно, это имеет место только при тяжелом диабете и приводит к отрицательному азотному балансу с увеличением выделения азота почками. Во всех состояниях, связанных с усилением белкового катаболизма, когда выделение азота приближается к количеству введенного азота или превышает его, наблюдается уменьшение натуральной резистентности к инфекциям и интоксикациям. Нередко при диабете имеется относительный недостаток витамина В. Это ведет к развитию неврита разной интенсивности. Это нарушение приводит к трофическим кожным изменениям и несомненно имеет значение в изменении резистентности диабетика к заражениям кожи". „Уменьшенная натуральная резистентность при диабете есть результат сложной серии обменных расстройств, связанных с диабетическим состоянием. Нарушения нормального углеводного обмена нарушают резистентность организма. С другой стороны, инфекция, вызванная экспериментально, вызывает нарушения в углеводном обмене, которые могут быть временными, если животное выздоравливает, или могут повести к смертельному концу зараженного животного" (Perla and Marmorston, „Natural resistance“).

Попытки заместительной терапии гормональной недостаточности поджелудочной железы

Между годами признания роли поджелудочной железы как железы внутренней секреции, и годом выделения инсулина лежит длинный период искания гормонально действующего начала железы. Активное вещество железы, регулирующее обмен веществ, можно было искать в крови и в лимфе отводящих сосудов или в ткани самой железы.

Активное вещество поджелудочной железы обнаруживается в лимфе. Хищная жидкость, влитая под кожу депанкреатизированной собаке, вызывает ограничение гликозурии и уменьшает образование сахара из белка. Лимфа грудного протока повышает интенсивность алкогольного брожения дрожжей, особенно лимфа, собранная после фарадизации поджелудочной железы (Lépine). Лимфа грудного протока и спиртовой экстракт этой лимфы понижают нормальную гликемию и адреналиновую гипергликемию. Некоторые диабетические явления, вызванные зажатием грудного протока, исчезают после снятия с протока лигатуры (Riedl).

Лимфа грудного протока понижает гипергликемию у частично депанкреатизированных собак (Ogato, Kumagai). Эти данные свидетельствуют о том, что регулирующее обмен вещество из поджелудочной железы поступает в организм по лимфатическому пути.

С другой стороны, весьма вероятно поступление действующего вещества в общую циркуляцию и по кровяному пути. Перевязка панкреатических вен вызывает гликозурию (Gley). Гликозурию вызывает и перевязка панкреатической артерии (Arthaud, Butte). Гипергликемия и гликозурия наступают и вследствие перевязки ножки панкреатического трансплантата у депанкреатизированных животных (Hédon). Установление сообщения по кровяным путям у двух животных в парабиозе обеспечивает им обоим переживание удаления поджелудочной железы у одного из них. Пока животные остаются в парабиозе, т. е. пока они обмениваются составными частями крови одно от другого, относительная недостаточность поджелудочной железы у пары выражается только некоторым понижением толерантности к сахару. Но после разделения парабиотической пары одно из животных — обладатель поджелудочной железы — остается здоровым, второе, лишенное поджелудочной железы, начинает проявлять признаки диабета (Forschbach).

Однако, попытка замещения панкреатического действующего вещества кровью, даже кровью, оттекающей от поджелудочной железы, т. е. кровью, долженствующей содержать действующее начало в наивысшей концентрации, — не удается. В известных условиях опыта кровь, отходящая от поджелудочной железы, ограничивает гликозурию у депанкреатизированного животного (Hédon). Но переливанием нормальной крови не удается ни продлить жизнь депанкреатизированного животного (Медведева), ни поднять низкого дыхательного коэффициента (Raulston, Woogdyatt), ни устранить явления диабетического ацидоза (Verzár, Fejer).

Трансплантация поджелудочной железы под кожу человеку, больному диабетом (Williams) и в селезенку депанкреа-

тизированному животному (Martine) не дает успеха, потому что трансплантат быстро некротизируется и рассасывается. Однако, пересадка частей железы на шею с сшиванием сосудов предотвращает развитие диабета у депанкреатизированного носителя трансплантата.

Перфузат поджелудочной железы как жидкость, содержащая панкреатическое действующее начало, мало активен. Жидкость Тироде или кровь диабетического животного, пропущенная через поджелудочную железу, никакого успеха при лечении диабета не имеет (Landes, Garrison, Moorhead). Иногда такой перфузат несколько ограничивает диабетическую гликозурию у депанкреатизированных собак (MacCarthy, Olmsteadt). Некоторое количество действующего вещества все-таки удается вымыть из поджелудочной железы при перфузии ее. Солевой раствор, содержащий 0,5% сахара, пропущенный через поджелудочную железу, проявляет ту же редуцирующую способность, что и до перфузии. Однако, сахар подвергается некоторым изменениям, которые выражаются уменьшением ротаторной способности и повышением усвояемости сахара для изолированного сердца собаки. Вещество, вымываемое из поджелудочной железы в указанных условиях, нестойко. Оно легко инактивируется нагреванием. Оно действует в малых количествах. Влияние его выражается ускорением реакции, которая протекает и спонтанно, но медленно. Таким образом, вещество, вымываемое из поджелудочной железы, напоминает фермент (Clark). Clough, Stokes, Gibbs, Stone, Murlin весьма сложным способом промывали поджелудочную железу раствором, близким по составу к жидкости Locke'a, и получали от ввеного, внутримышечного и внутрибрюшинного введения этого перфузата у диабетической собаки повышение дыхательного коэффициента, уменьшение мочевого коэффициента D_1N и ограничение иногда до полного исчезновения гликозурии. Введение этого препарата под кожу или в двенадцатиперстную кишку и больным людям приносило облегчение. Murlin назвал свой препарат „глюкопироном“.

Попытки лечения диабета панкреатическим соком или панкреатическими **ферментами** относятся к тому периоду, когда патогенетическая связь диабета с поджелудочной железой была признана, но значение внутренней секреции еще не разгадано. Теперь эти попытки имеют только исторический интерес. Уменьшение диабетической гликозурии от ввеного введения панкреатической диастазы было описано еще в 1874 г. (Kussmaul). Однако, это уменьшение гликозурии зависит скорее от угнетения почечной экскреции, чем от успеха каузальной терапии. Введение диастазы уменьшает гликозурию и азотурию у больных людей и у животных, 57—15.

отравленных флоридзином (Lépine, Barral). Но в большинстве случаев попытка применения панкреатических ферментов давала отрицательный результат. Зимаза скорее увеличивает гликозурию у диабетических собак (Rosenberg). Диастаза понижает порог ассимиляции сахара у здоровых людей (Hildebrand). После ввального введения панкреатического сока гипергликемия и гликозурия у диабетических собак усиливаются (Parisot). Словом, попытки воздействия на диабет клинический и экспериментальный панкреатическими ферментами скоро пришлось оставить. Не более успешными оказались попытки воздействия на диабет целой поджелудочной железой. Энтеральное введение целой поджелудочной железы, ее сока, панкреатина никакого улучшения здоровья диабетика не приносит (Mackenzie, Wood, Whrite, Sibley, Marchall, Wills, Williams). Кормление сырой поджелудочной железой вызывает эффект ясно неблагоприятный с усилением гликозурии, ацетонурии и ацетонемии. Кормление вареной поджелудочной железой индифферентно—ни вреда, ни пользы (Sandmeyer, De Cereville, Pflüger). Однако, некоторые клиницисты получали от кормления поджелудочной железой некоторое временное улучшение состояния больных (Bormann, Lisser). Кормление вареной поджелудочной железой уменьшает временно интоксикацию у больных людей и у депанкреатизированных собак (Ausset, Lafitte). Gibbert и Carnot отмечают благоприятное действие ректального введения эмульсии из проваренной поджелудочной железы. Ректальное введение повышает порог ассимиляции сахара у депанкреатизированных собак (Pratt, Sponek). Помимо специфического гормонального действия, которому в указанных условиях введения вряд ли можно придавать значение, весьма вероятно при энтеральном введении поджелудочной железы диетическое значение ее, как белкового препарата с низким содержанием углеводов (Choay).

Попытки панкреатической опотерапии путем парентерального введения разных препаратов поджелудочной железы тоже производились задолго до получения инсулина. Активное регулирующее обмен веществ начало не извлекается из поджелудочной железы глицерином. Это доказывается безрезультатностью подкожного введения водноглицеринового панкреатического экстракта больным людям (Williams) и депанкреатизированным животным (Minkowski, De Dominicis). По данным Caparelli и Vanni, взвесь свежей поджелудочной железы в физиологическом растворе поваренной соли ограничивает или полностью ликвидирует гликозурию у депанкреатизированных собак. Однако, была ли ошибка у данных названных авторов, или влияние такой взвеси непостоянно,

но при проверке этих указаний положительный результат больше не получался (Gley, Thiroloix). Ни водные, ни глицериновые экстракты поджелудочной железы, ни фильтраты этих вытяжек благоприятного действия на течение экспериментального диабета тоже не оказывали (Hédon). Murlin указывает на благоприятное действие щелочного экстракта. Гипергликемия и гликозурия, вызванные перевязкой панкреатических вен, уступают действию водной вытяжки поджелудочной железы, вводимой в мезентериальную вену (Montuori 1895). Иногда удавалось понизить гипергликемию у депанкреатизированного животного парентеральным введением водноэфирного экстракта или декокта поджелудочной железы (Lépine). Глюкоза, вводимая в кровь вместе с эмульсией поджелудочной железы, из крови диабетического животного исчезает так же быстро, как из крови животного здорового (Kleiner, Meltzer 1915). В этих условиях испытания гипогликемизирующее влияние оказывалось специфическим именно для поджелудочной железы. Ограничение же гликозурии наступало независимо от специфичности, под влиянием эмульсии из разных органов. Вероятно, это неспецифическое ограничение гликозурии зависит от угнетения выделительной функции почки (Kleiner).

Водный панкреатический экстракт при введении его вместе с адреналином или с сахаром ограничивает подъем концентрации сахара в крови (Achard, Ribot, Binet). Мацерат свежей поджелудочной железы вызывает понижение гликемии у животных здоровых и диабетических, причем аналогичные препараты из других органов такого влияния не оказывают, т. е. это действие специфично именно для поджелудочной железы (David, Ross). Экстракт, повышающий у депанкреатизированных животных дыхательный коэффициент, был получен Fuchs'ом и Schill'ем. Paulesco получил препарат, вызывающий у депанкреатизированной собаки понижение концентрации сахара в крови до гипогликемического уровня, с уменьшением азотемии и ацетонемии, с ограничением выделения азота и кетоновых тел. Понижение концентрации мочевины и сахара в крови и уменьшение выделения мочевины под влиянием этого препарата наблюдаются и у здоровых животных. Осаждение белка из экстракта не лишает препарат силы. Нагревание до 50° инактивирует его. В белковой осадке, осажденной спиртом или кислотой, активное вещество не обнаружено.

Как видно из приведенных данных, поиски антидиабетического гормонального вещества поджелудочной железы шли с переменным успехом, скорее, однако, без особого успеха. Главные причины неудачи кроются, во-первых, в том, что обработке подвергалась целая поджелудочная железа, т. е. смесь

инсулярной ткани с ацинозной с ее сильными ферментами. Весьма возможно, что в ряде случаев неактивность препарата зависела от ферментного нарушения действующего вещества в процессе обработки. Вторая причина неудачи или сомнительной удачи—неизвестность химической природы испытуемого вещества. Долгое время оставалось неизвестным, чем его экстрагировать, как его концентрировать и от чего его очищать.

Чтобы защитить панкреатический гормон от разрушающего действия ферментов, надо было избавиться от ацинозной ткани или, по крайней мере, оперировать с железой с как можно меньшим количеством ацинозной ткани. С этим расчетом экстракции подвергались железы плода в том возрасте, когда ацинозная ткань еще не оформлена (Соболев, Laguesse). С этим же расчетом для экстракции выбиралась каудальная часть поджелудочной железы свиньи, где, как и в поджелудочной железе человека, преимущественно сконцентрирована островковая ткань (Gilbert, Heilberg).

Обработка железы долгое время спустя после перерезки протока; т. е. железы с дегенеративной и атрофированной ацинозной тканью (Соболев, Laguesse, De la Roche, Gley, Satt) тоже до известной степени предохраняет гормон от действия ферментов. Казалось бы, наиболее благодарный материал для экстракции представляет собой поджелудочная железа костистых рыб с ее сепарированным расположением инсулярной и ацинозной тканей. Однако, попытка получения панкреатического гормона от костистых рыб (Rennie, Fraser) дала „жалкие результаты“, по выражению Choay'я („resultats médiocres“).

Ткань поджелудочной железы чрезвычайно легко подвергается аутолизу. По скорости аутолитического разрушения ткани только печень может конкурировать с поджелудочной железой. Но в последней образуется довольно большое количество токсических продуктов самопереваривания. Даже при асептическом содержании поджелудочной железы за $1\frac{1}{2}$ —2 часа, благодаря аутолизу, в ней освобождаются сильно действующие вещества, так как трипсин подвергает ее самоперевариванию. Из сухого вещества поджелудочной железы ацетоном и метиловым спиртом экстрагируется нечто, вызывающее при парентеральном введении местную реакцию в виде отека, инфильтрации и омертвения и общую реакцию в виде гипертермии. От парентерального введения человеку этого препарата пришлось отказаться из-за токсического действия, выражающегося воспалением на месте введения, повышением температуры с ознобом, с болями в пояснице, с плохим субъективным состоянием. Повторное введение

этого препарата животному причиняет смерть в течение 8—10 дней. Введение этого препарата энтеральным путем не причиняет никаких неприятностей, но и не отражается на обмене веществ (Müller, Piskun).

Попытки фракционированного извлечения панкреатического гормона тоже повели за собой ряд неудач, чередующихся с большим или меньшим успехом. Липоидная часть поджелудочной железы свойства панкреатического гормона не проявляет (Iscovesco). Повторяя метод получения иодотирина, Baumann, Doyton и Hougouenang (1897) подвергали поджелудочную железу триптическому перевариванию. Среди продуктов гидролиза и дезинтеграции гормонального действующего начала не оказалось. Knowlton и Starling в своих изысканиях очень близко подошли к получению инсулина. По их данным, действующее вещество островковой ткани есть вещество гормональной природы, растворимое в воде, нерастворимое и неустойчивое в щелочной среде, более стойкое и растворимое в кислой среде. Гипогликемизирующее действие панкреатических препаратов тормозится переваривающими ферментами (Scott, Crofton). Crofton в расчете на освобождение препарата от белка и на устранение из него трипсина прогревал экстракт до 80°. Несмотря на это, препарат в ряде случаев оказывал благоприятное влияние на больных. Vahlen извлекал из поджелудочной железы вещество, названное им „метаболином“. Этот метаболин вызывает уменьшение адреналиновой и флоридзиновой гликозурии у собак. Но терапевтического эффекта у диабетиков метаболин не давал никакого.

Водный экстракт поджелудочной железы усиливает гликолиз в мышце (Cohnheim 1906). Водный экстракт, профильтрованный через свечу, до некоторой степени восстанавливает гликолитическую способность крови, подавленную вследствие недостаточности поджелудочной железы (Van de Put). Однако, это наблюдение в значительной степени потеряло интерес после того, как само существование угнетения гемогликолиза при диабете было подвергнуто сомнению. Petschacher из лошадиной поджелудочной железы путем фракционной экстракции получал гипергликемизирующее и гипогликемизирующее вещества. Декокт из свиной поджелудочной железы у здорового человека вызывает понижение содержания сахара в крови, усиление газообмена и повышение дыхательного коэффициента. У больных этот декокт повышает порог выделения сахара почками. Achard, описавший эти свойства декокта, сущность его влияния усматривает в стимуляции гликолитической активности крови. В противоположность большинству прежних данных, действующее

вещество поджелудочной железы в декокте оказалось термостабильным и нечувствительным к пищеварительным ферментам. Еще раз близко к выделению инсулина подошел в своих исследованиях Scott, получивший путем алкогольной экстракции поджелудочной железы после перевязки выводного протока вещество, понижающее диабетическую гипергликемию и мочевой коэффициент D/N. Панкреатический ферментный препарат панкреон ликвидирует при хроническом панкреатите гликозурию (Walko). В некоторых случаях диабетических нарушений обмена панкреоном удается регулировать недостаточную гормональную функцию поджелудочной железы (Schmetz).

Инсулин

Химия инсулина. Таким путем, через ряд ошибок и неудач то с большим, то с меньшим успехом, сначала ощупью эндокринология подходила к получению инсулина. Часто этот этап в развитии эндокринологии называется „открытием инсулина“. Вряд ли это есть действительно открытие. Значение инсулярной ткани как ткани, вырабатывающей специфический гормон, было установлено и признано давно. Задача была — получить этот гормон в чистом виде, расшифровать его химическую структуру. Задача эта не разрешена и до сих пор, так как структура инсулина в точности неизвестна. Инсулин не получен не только синтетически, но и в гарантированно чистом виде из природного материала. Инсулиновые препараты, даже кристаллические, всегда содержат большее или меньшее количество примесей. Честь „открытия“ инсулина приписывается обычно MacLeod'у, Banting'у и Best'у. Однако, вероятно, справедливее будет приписать им честь не открытия инсулина, существование которого задолго было общепризнанным, но честь получения более чистого, более активного, более безвредного и более постоянного гормонального препарата из поджелудочной железы, чем получали многочисленные их предшественники. Само название „инсулин“ для обозначения панкреатического гормона задолго до Banting'a и Best'a придумано Schäffer'ом. И название это, в настоящее время твердо укрепившееся, ничем не лучше других названий, применявшихся раньше для обозначения панкреатического гормона, как „Pancreashormon“ Helzer'a, „endosine pancreatique“ Gardin'a, „pancreine“ Paulesco, „glycopyron“ Murlin'a. После опубликования канадскими экспериментаторами их способа извлечения действующего вещества поджелудочной железы уже в 1923 году инсулин был получен из железы лошади, коровы, овцы, телят, голубя, морских животных,

рыб, раков. Ввиду того, что, несмотря на очень большое количество исследований, строение и точный состав инсулина неизвестны, приходится иметь дело не с объемными и не с весовыми единицами его, а с единицами биологическими, т. е. с неопределенным количеством материала, вызывающим некоторую биологическую реакцию.

Единица Banting'a, Best'a, Collip'a, MacLeod'a и Noble'y соответствует количеству препарата, вызывающему понижение концентрации сахара в крови нормального кролика в 2 кг весом после 48-часового голодания до 0,045% в течение 4 часов.

Единица Asher'a соответствует количеству препарата, обеспечивающему ассимиляцию сахара депанкреатизированной собакой. Blum и Schwab предлагают использовать для стандартизации инсулиновых препаратов ликвидацию гликозурии и ацетонурии у диабетических больных. Коган-Ясный предлагает за единицу гормона принять то количество препарата, которое у здорового человека вызывает понижение содержания сахара в крови до 0,06%.

Инсулин, содержащийся в панкреатическом водно-спиртно-кислотном экстракте, представляет собой азотное соединение, содержащее серу и лишенное фосфора. При кислотности среды высшей, чем изоэлектрическая точка инсулина, т. е. при pH ниже 5 гипогликемизирующая сила препарата довольно стойка. Она долго не меняется при хранении и при умеренном нагревании. Но препарат легко теряет активность в среде не только щелочной или нейтральной, но и слабо кислой с pH выше 5. Гипогликемизирующая сила теряется после получасового кипячения в 1/200 раствора соды.

Инсулин, выделенный из спиртно-водного экстракта в форме пикрата, содержит 16,4% азота и 1,4—1,6% серы. Большая часть серы связана рыхло. Она легко отщепляется в виде сероводорода в щелочной среде и при нагревании. Одна кроличья единица такого инсулина весит 0,5 мг (Boivin).

Инсулин, экстрагированный из поджелудочной железы слабой кислотой, осаждается концентрированной кислотой и сернокислым аммонием при $1/3$ — $1/2$ насыщения в виде аморфного порошка. Этот осадок легко растворяется разведенными кислотами и щелочью, метиловым и этиловым спиртами, формальдегидом, фенолом и крезолом (Widmark, Dodds, Dickers).

Большинство жирорастворителей его не растворяет (Widmark). Такой препарат адсорбируется и осаждается как белок. Через коллоидные мембраны он проходит плохо. В щелочном растворе проходит через фильтр Беркефельда, в кислом—абсорбируется на фильтре (Dudley). Мембраны

с величиной пор в 50 м μ пропускают инсулин беспрепятственно, не уменьшая его гипогликемизирующей активности. Мембраны с величиной пор в 5 м μ задерживают инсулин полностью. Загрязнения инсулина на проходимость его через порозные мембраны, как будто, не влияют (Riegert, Schmid).

В электрическом поле инсулин вместе с белком перемещается к аноду. Реакция биуретовая и пробы на содержание триптофана, цистина, тирозина и гистидина положительны. Нингидриновая реакция слабо положительна. Реакция Molisch'a отрицательна. Пуриновые основания не обнаруживаются. Глицеридов, стеринов и фосфатидов препарат не содержит, неорганические соли содержит в следах. Оптическая активность сомнительна. Препарат этот, конечно, не может претендовать на признание его чистым гормоном. Состав его непостоянен. Содержание и пропорция углерода, азота и водорода в отдельных эталонах определяются разно. Единица неочищенного инсулина содержит 39,2 γ азота, единица полуочищенного инсулина—16,6 γ азота, единица кристаллического инсулина—тоже 16,6 γ азота. В отдельных препаратах соотношение между гипогликемизирующей способностью и содержанием азота остается постоянным.

Фосфора в инсулине нет. Содержание серы колеблется от 2 до 3%. Нитропруссидная реакция, т. е. реакция, выявляющая сульфогидрильные соединения, положительна.

Ввиду невозможности получения безбелковых препаратов инсулина, ему часто приписывается белковая природа. Действительно, как по цветным реакциям и по осаждаемости, так и по элементарному составу инсулин близок к белку. В 1926 году был получен кристаллический инсулин (Abel). Близкое к этому кристаллическому препарату по виду и по физиологическому действию вещество в кристаллическом виде было выделено Harrington'ом. Исследование методом ультрацентрифугирования показало молекулярный вес инсулина выше 35000 (Sjögren, Svedberg), методом определения скорости диффузии—49000 (Polston). Однако, эти данные получены были с неочищенным продажным инсулином. Испытание кристаллического инсулина методом седиментации и определения скорости диффузии показало молекулярный вес его 46000 (Miller, Anderson). Scott'у удавалось выкристаллизовать инсулин, полученный бруциновыми и сапониновыми способами, из аморфных форм, содержащих хлористый цинк. Кристаллы выпадают в присутствии незначительного количества солей цинка, кобальта, никеля и кадмия. Эти металлы не только способствуют кристаллизации инсулина, но и прочно связываются с ним. В изоэлектрической точке в присутствии солей цинка, кобальта, никеля и кадмия

инсулин кристаллизуется в виде микроскопических ромбоэдров. Такие кристаллы содержат некоторые примеси этих металлов. Судя по тому, что металлы примешиваются к инсулиновым кристаллам в определенной и постоянной пропорции, можно думать, что они входят с инсулином в химическое соединение. При кристаллизации в присутствии цинка инсулиновые кристаллы содержат 0,5% цинка. В продажных препаратах инсулина, полученных методами осаждения бруцином или сапонином, всегда содержится цинк. Цинк всегда обнаруживается и в поджелудочной железе животных разных видов (Delezenne 1918, Lutz 1926). Методы флюоресценции и гравиметрии показывают в свежей поджелудочной железе около 20 мг цинка на 100 г. Возможно, что цинк есть постоянный компонент не только поджелудочной железы, но и инсулина (Fischer, Scott).

В инсулине, выкристаллизованном в присутствии цинка, никеля, кобальта или кадмия, содержание минеральных компонентов доведено до очень низкого уровня—до 0,04%. Кристаллический инсулин нерастворим в изоэлектрической зоне. Он содержит цистин, тирозин, аргинин, лейцин, гистидин, лизин, глютаминовую кислоту. Триптофана в этом препарате не обнаружено. Молекула кристаллического инсулина состоит из аминокислот. Содержание в ней цистина составляет 12%, тирозина тоже 12%. Особенно много в нем лейцина—до 30%. Среди продуктов гидролиза определяются пролин (10%) и окипролин. Аспарагиновой кислоты нет. Вероятно, глютаминовая кислота—единственная двуосновная кислота инсулина. Нет в инсулине и глицина (Jensen, Wintersteiner).

При молекулярном весе в 35100 (Sjögren, Svedberg) число основных групп, включая терминальные аминогруппы, определяется Jensen'ом и Wintersteiner'ом в 30, Fisher'ом в 22—23. Несмотря на то, что из дикарбоновых кислот в инсулине признана только глютаминовая кислота, положение изоэлектрической точки инсулина показывает, что число карбоксильных групп должно превосходить, или, по крайней мере, должно быть равным числу аминогрупп. Изоэлектрическая точка инсулина соответствует pH 5,30—5,35 (Hewitt, Prideaux, Wintersteiner, Abramson). Но оптимальная кислотность кристаллизации из буферных растворов соответствует pH 5,8—6,3 (Scott, Fisher). Изоэлектрическая точка инсулина, определяемая по катафорезу, соответствует pH 5,5 (Abramson, Wintersteiner). Способность инсулина в водном и в спиртовом (80%) растворах к связыванию кислот определяется 43±2 основными группами, способность к связыванию оснований—60—70 кислотными группами.

Инсулин инактивируется трипсином. Вероятно, что от присутствия протеолитических ферментов зависит способность тканевых экстрактов к инаktivации инсулина. Глицериновые экстракты тканей постепенно теряют инаktivирующую силу при хранении их в термостате. Инаktivирующая способность при нагревании начинает уменьшаться с 60° и исчезает полностью при 100°. Оптимальная для инаktivации инсулина концентрация водородных ионов соответствует рН 7,5. При рН 2 инаktivация инсулина тканевыми глицериновыми экстрактами останавливается (Шмидт).

Как белок, доступный влиянию протеолитических ферментов, инсулин, введенный энтерально, теряет физиологическую активность при пассаже через желудок и кишечник. Некоторое количество его может всосаться через кишечную стенку, но только при условии высокой концентрации его в кишечном содержимом, как показали опыты с изолированной и отмытой от ферментов петлей кишки собаки (Wolton, Basset, Murlin, Bollmann, Mann) и с изолированной кишкой крысы (Lasch, Schönbrunnen). Однако, при энтеральном введении животному инсулин не успевает всосаться, так как подвергается гидролизующему влиянию пищеварительных ферментов. Попытки защитить инсулин от пищеварительных ферментов пока успеха не имели. *In vitro* инсулин удается защитить от ферментов некоторыми красками — кислыми красками, как красная конго, красный трипан, от пепсинного переваривания и основными красками, как родамин и малахитовая зелень, от трипсинного переваривания. Это защитное влияние красок связано, повидимому, с осаждением ими ферментного белка (Lasch, Schönbrunnen).

При пепсинном и трипсинном переваривании инаktivация инсулина идет быстрее, чем гидролиз белка (Charles, Scott). Потеря биологической активности при ферментации может зависеть или от расщепления белка на несколько крупных кусков или от потери молекулой инсулина определенной аминокислоты. При начале ферментной инаktivации инсулин теряет способность к кристаллизации. Потеря биологической активности в этих условиях совпадает с моментом отрыва тирозина. Содержание цистина в таком инаktivированном инсулине заметно не меняется (Fisher, Scott). Активность инсулиновых препаратов уменьшается под влиянием ультрафиолетовой иррадиации (Ellis, Newton). Однако, вопреки утверждению Ellis'a и Newton'a, инсулин ультрафиолетовыми лучами не разрушается, но подвергается только временному и обратимому изменению в структуре. Иррадированный непосредственно перед введением животному, инсулин не вызывает гипогликемической реакции. Но иррадированный за

20 часов перед введением, инсулин проявляет обычное гипогликемизирующее свойство. Иррадиация красными лучами выключает первичную гипергликемическую реакцию (см. дальше), но не лишает инсулина гипогликемизирующего свойства. Судя по данным инактивации инсулина разными способами—X-лучами, 0,75 n HCl в 75° спирте,—вероятно, что инсулин имеет несколько „активных групп“, или „центров“, или „единиц“ (Davis, Luck, Miller). При сравнении влияния на содержание сахара, аминокислот и неорганических фосфатов в крови способность вызывать реакцию со стороны фосфатемии при различных способах инактивации оказывается наиболее стойкой.

Инсулин иодированный, в котором иод связывается тирозином и фиксируется в положениях 3—5, сохраняет всего только 5—10% биологической активности. Эта инактивация обратима, так как каталитическое удаление иода восстанавливает активность полностью (Harrington, Neuberg). Против особенного значения тирозина в молекуле инсулина говорят данные об инактивации инсулина без отщепления и без изменения тирозина.

Инсулин, обработанный фенил-изоцианатом, не вызывает гипогликемической реакции у кролика. Такая инактивация при pH 7—8 и при температуре 5—8° совершается полностью в течение нескольких минут. p-бромфенил-изоцианат тоже инактивирует инсулин. Ввиду того, что судя по данным химического и иммунобиологического исследования, изоцианаты в белке действуют на свободные аминокруппы, возникает возможность, что изоцианаты действуют на те же аминокруппы и в инсулине и что биологическая активность инсулина связана именно с свободными аминокруппами (Hopkins, Wormell). Изоцианаты, лишая инсулин способности вызывать гипогликемическую реакцию, инактивируют его и в отношении действия на фосфатемии. В условиях применения разных доз фенил-изоцианата и произвольной обстановки инактивации на разных ее этапах, выясняется, что изменения гипогликемизирующей и гипофосфатемизирующей способности в инсулине развиваются равномерно и одновременно. Фенил-изоцианат и p-бромфенил-изоцианат не связывают в инсулине определенных групп—ни тирозина, ни аминокрупп аспарагина и глутамина—и не меняет характера бисульфидных связей. Сульфогидрильные группы цистеина и его дериватов при изоцианатной инактивации остаются в неприкосновенности. Фенил-изоцианат реагирует с пирролидиновой группой пролина и с гуанидиновой группой аргинина. Однако, хотя эти реакции и сопровождаются инактивацией инсулина, их нельзя считать причиной инактивации (Gaunt, Wormell).

Всякая инактивация инсулина—обратимая и необратимая—связана с изменением числа и расположения аминогрупп в инсулиновой молекуле. В инсулине большое значение имеет аминогруппа лизина. Растворенный в М/15 растворе двухметального фосфорнокислого натрия и обработанный фенил-изоцианатом, инсулин теряет 95% активности. Свободные аминогруппы, оттитровываемые по van Slyke'y, при такой обработке исчезают. Среди продуктов фенил-изоцианат-инсулина обнаруживается фенил-гидантоин тирозина, которого нет среди продуктов гидролиза нативного инсулина. После обработки нафтил-изоцианатом среди продуктов гидролиза обнаруживается нафтил-гидантоин. Инсулин, обработанный α -нафтил-изоцианатом, тоже на 95% теряет свою биологическую активность (Jensen, Evans). Инсулин в атмосфере азота в М/15 раствора двухметального фосфорнокислого натрия инактивируется бензохиноном. Гидрохинон в аналогичных условиях на него не действует. Бензохиноновая инактивация, вероятно, тоже зависит от реакции со свободными аминогруппами (Schock, Hellermann, Jensen).

Таким образом, создается впечатление, что биологическая активность инсулина связана с наличием свободных аминогрупп. Однако, в условиях обработки п/30 раствором едкого натрия образуется некоторое количество аммиака, количество цистина уменьшается на половину, и инсулин оказывается необратимо инактивированным. Весьма возможно, что инактивация иодом есть тоже результат окисления сульфогидрильных соединений. Редукция дитиосоединений быстро инактивирует инсулин.

Необходимость серы в окисленном состоянии для проявления биологического влияния инсулина впервые была доказана Vignaud и его сотрудниками. Редукция серы инсулина в нейтральной среде цистеином или глутатионом инактивирует инсулин постоянно. Но обратное окисление редуцированной серы не всегда обеспечивает полную реактивацию инсулина. Инактивация наступает при восстановлении трети всей серы инсулина (Winterstein). Однако, вряд ли все серные связи в инсулине имеют одинаковое биологическое значение. Так, по данным Stern'a и White'a, можно в определенных условиях подвергнуть редукции всего 5% серы инсулина и получить препарат, потерявший половину биологической активности. Судя по содержанию серы и по молекулярному весу, инсулин должен содержать 24 бисульфидных связи. Если они расположены симметрично, то при полном восстановлении их инактивация инсулина должна быть связана с распадом молекулы инсулина на фрагменты с молекулярным весом 2000. Если инсулин построен из параллельных пептидных связей,

соединенных бисульфидными группами, при полной редукции этих групп инсулин должен распадаться на более крупные части. Если структура инсулина соответствует представлению о ней Freudenberg'a и Wagemann'a, т. е. если инсулин представляет собой пептидную цепь с боковыми ответвлениями, содержащими бисульфидные связи, то при редукции этих связей он должен распадаться на мелкие фрагменты с сохранением крупных фрагментов с молекулярным весом в 30000—40000. Если, наконец, бисульфидные связи не имеют характера связывающих звеньев, то после редукции их молекулярный вес инсулина должен оставаться близким к молекулярному весу неинактивированного инсулина. При восстановлении инсулиновых бисульфидных связей тиогликолатом при pH 7—7,5 инсулиновые молекулы подвергаются сначала агрегации, потом дезагрегации с образованием фрагментов низкого молекулярного веса. Потеря активности при редукции бисульфидных групп инсулина связана скорее с денатурацией белка, с агрегацией его молекул, чем с образованием сульфогидрильных групп (Miller, Anderson).

Вся ли сера инсулина связана цистинно, и вся ли сера играет роль в активности и в инактивации,—неизвестно. Но наличие других серных компонентов в молекуле нативного инсулина не доказано. Нитропруссидная реакция, т. е. реакция, открывающая сульфогидрильную серу, в кристаллическом инсулине отрицательна. Однако, этого мало, чтобы категорически отрицать сульфогидрильную группу в инсулине. Известно, что ряд сульфогидрильных соединений, как тиоглиоксамин, тиогистидин, эрготионеин, тоже не реагирует с нитропруссидом. Некоторые соединения металлов, как окись меди, или фенил-меркурогидроксид, образуют стойкие меркаптиды с сульфогидрильными соединениями. Если биологическая активность инсулина связана с интактностью сульфогидрильных групп или с цистеином, эти металлические соединения должны бы его инактивировать, как они инактивируют ферменты. Однако, в этих условиях инсулин, несмотря на образование меркаптидов, сохраняет полную активность (Schock, Jensen, Hellermann).

Инсулин в соединении с танином проявляет большую активность, что выражается большей глубиной и большей длительностью гипогликемической реакции (Gray). Так же точно удлиняют срок действия инсулина соединения его с протамином из спермы форем (Hagedorn) и введение в молекулу инсулина цинка (Scott). В Америке и в Копенгагене применяется двойная комбинация—цинк-протамин-инсулин.

Цинк-протамин-инсулин у депанкреатизированных собак вызывает более длительную гипогликемическую реакцию с макси-

мумом между 4-ым и 10-ым часами после введения и с заканчиванием ее в течение 24 часов (Hédon). Так же продляет срок влияния инсулина комбинация его с цинком и гистоном (Камионский).

Но подобные препараты инсулина, имеющие свои преимущества, имеют и ряд недостатков по сравнению с обыкновенным инсулином. Так, протамин-инсулин нестойк. Он легко выпадает в осадок. Кроме того, он чаще является причиной аллергической реакции. Явления инсулиновой интоксикации (см. дальше), бывающие после введения протамин-инсулина или гистон-инсулина, труднее поддаются ликвидации, чем явления интоксикации, вызванные обыкновенным инсулином. На месте введения протамин-инсулина часто возникают инфильтраты.

Протамин-инсулин в лечении диабета с успехом заменяется глобин-инсулином с цинком (Dupsan). Преимущество его в том, что он реже и слабее вызывает кожную реакцию. Сравнение кожной реакции у аллергических и неаллергических больных показало, что протамин-инсулин сильнее раздражает, чем глобин-инсулин. Протамин-инсулин сенсibiliзирует к протамину. Глобин-инсулин не сенсibiliзирует. У неаллергических пациентов реакция на протамин-инсулин бывает в 7,5 раз чаще, чем реакция на глобин-инсулин (Page, Baumann).

Некоторое продление действия инсулина достигается комбинированием его с нейрогипофизарным экстрактом. Однако, здесь дело не в активации инсулина, а просто в замедленном всасывании, благодаря вазоконстрикторному влиянию нейрогипофизарного экстракта. Такой препарат называется депозулином. Преимущество его, по сравнению с обычным инсулином, — медленное всасывание и возможность образования какого-то, хотя и слабого, подобия депо инсулина в организме. Однако, вопреки названию „депозулин“, образовать стойкое депо и таким путем не удастся. Депозулин, хотя и позволяет введение инсулина один раз в день, но все-таки требует введения ежедневного.

В попытках получить препарат длительного действия инсулин комбинировался с гексозамином, вводился во взвеси в оливковом масле (Bernhardt, Leyton, Chabanier, Lobo-Onel, Lelu), в смеси с оливковым маслом, миристином и холестерином (Bernhardt, Strauss), с эмульсией лецитина (Sigarnyi, Skug), с арабским гумми (Kempbell), с желатиной (Til, Ruhnau, Unger), с адреналином (Klausen), с аргиналом (Virtanen, Bast, Man).

Активация инсулина в виде интенсификации и продления его действия достигается комбинацией инсулина с некоторыми белками—с казеозаном, с растительными белками аола-

ном и новопротинном, с человеческой сывороткой. Самый лучший эффект в смысле активации был получен путем комбинирования инсулина с диабетической сывороткой, не обладающей по адресу инсулина инактивирующей способностью (Bertram). Активирующая инсулин способность женской сыворотки связана с половыми циклами. Эта способность едва намечена в сыворотке кастрированной женщины и наиболее отчетлива в сыворотке беременной женщины (Vogt).

Источник и судьба инсулина в животном организме. Waters и Best написали, что „поджелудочная железа—единственный орган, образующий и содержащий антидиабетический гормон в большом количестве“.

Доказательство образования антидиабетического гормона именно островковыми клетками базируется на таких данных:

1. Анатомически островки представляют собой железу без выводного протока.

2. В островках телеостов много гормона и мало клеток, продуцирующих пищеварительные ферменты.

3. Гормон обнаружен в поджелудочной железе, подвергшейся перерождению с атрофией ацинозной ткани после перевязки выводного протока.

4. Опухоли, состоящие из островковой ткани, сопровождаются клиническими явлениями гиперинсулинизма, и удаление этих опухолей ликвидирует симптомы гиперинсулинизма.

5. Метастазы опухоли островковой ткани содержат инсулин.

6. Содержание инсулина в целой поджелудочной железе собаки пропорционально содержанию в ней инсулярных клеток.

Содержание инсулина в поджелудочной железе отдельных животных различно—и у животных отдельных видов и у животных разных возрастов. Даже в пределах одного вида и одного возраста количество инсулина в поджелудочной железе меняется в течение года. Предпочтительность железы плода или новорожденного для добычи инсулина была констатирована еще Banting'ом и Best'ом. Сравнение количества инсулина в единице веса поджелудочной железы у рогатого скота у плода до 5 месяцев, у плода старше 5 месяцев, у теленка 6—8 недель, у теленка 2 лет и старше и у коров 9 лет и старше показало, что богаче всего инсулином железа эмбриональная.

В поджелудочной железе 5-месячного зародыша коровы на 1 грамм железы содержатся 34 единицы инсулина; в железе 6—8-недельного теленка—10 единиц, 2-летнего теленка—5 единиц, взрослой коровы—2 единицы инсулина (Waters, Best).

Возможно, что это зависит от слабости протеолитического свойства поджелудочной железы эмбриона и от сохранения инсулина от ферментного разрушения (Fisher и Scott). Особо много инсулина в поджелудочной железе рыб. Например, из железы трески из 1 грамма получается инсулин в количестве 40 единиц при обработке железы тем способом, который из килограмма поджелудочной железы быка дает выход инсулина в 900 единиц (Vincent, Dodds, Dickens). Поджелудочная железа диабетика содержит меньше инсулина, чем железа здорового человека. Из 1000 г железы больного, погибшего в коме, извлекается инсулин в количестве 470 единиц; из 1000 г железы, пораженной панкреатитом, — до 420 единиц (Backer, Dickens, Dodds).

Pollak находил содержание инсулина в поджелудочной железе около 200 единиц на 1000 г.

Инсулиноподобные вещества или вещества с инсулиноподобным действием, может быть, и просто инсулин обнаруживаются не только в поджелудочной железе, но и во всех органах и в крови. Количество вещества с инсулиноподобным действием в большинстве случаев уменьшается в результате депанкреатизации. Однако, это вещество не исчезает, несмотря на отсутствие поджелудочной железы. При содержании в поджелудочной железе 215,0 клинических единиц инсулина на 1000 г свежей ткани, в крови оказывается 29,3 единицы вещества с инсулиновым действием на литр, в сердце 27 единиц на 1000 г, в печени — 20,7 единицы, в скелетной мышце — 16,8 единицы. После депанкреатизации содержание вещества с инсулиноподобным действием в крови уменьшается до 16,3 единицы, в сердце — до 15,1 единицы, в печени — до 15,1 единицы на 1000 г ткани. В скелетной мышце содержание этого вещества даже увеличивается, достигая 28,4 единицы (Best, Smith, Scott). Гипогликемизирующее вещество извлекается из селезенки депанкреатизированных животных (Ashby). Инсулиноподобное вещество обнаруживается в злокачественных новообразованиях (Roffo, Correa, Cori) и в туберкулезных гранулемах. Гипогликемическую реакцию вызывает алкогольный экстракт разных человеческих органов (Brugsch). Из различных органов собаки добывается вещество инсулиноподобного действия в количестве 44,4 единицы из 1000 г печени, 23 единицы из мышцы, 20,6 единицы из крови, 64,5 единицы из селезенки, 19,1 единицы из почки, 38,6 единицы из сердца, 28,3 единицы из легкого, 54,3 единицы из мозга, 26,5 единицы из щитовидной железы, 64 единицы из половой железы (Nothmann). Инсулиноподобное вещество, вызывающее гипогликемию и типичную для инсулина интоксикацию, выделяется из всех органов человеческого тела. Оно находится

хотя и в меньшем количестве, чем у здоровых людей, в органах людей больных диабетом (Horsten, Brugsch).

Вещество с инсулиноподобным действием было обнаружено в дрожжах. Инсулин определяется в ракушках (Collip). Испытывая на содержание инсулина различных животных и различные ткани от многих животных, Collip пришел к выводу, что инсулин—постоянный спутник гликогена.

Инсулин крови, вероятно, происходит из поджелудочной железы. Кровь панкреато-дуоденальной вены, особенно кровь, взятая в условиях секреторной стимуляции островковой ткани, энергичнее стимулирует захват сахара человеческими эритроцитами, чем кровь воротной вены и сонной артерии (Dietrich). В условиях сосудистого анастомоза кровь, отведенная от поджелудочной железы, вызывает гипогликемический эффект. Некоторое количество инсулина теряется почками. Человек в течение суток выделяет несколько единиц инсулина (Best, Scott). Из 800 см³ человеческой мочи освобождается инсулин в количестве, отравляющем кролика до судорожного состояния.

Экзогенный инсулин тоже частично обнаруживается в моче. Моча животного в период инсулинизации проявляет большую гипогликемизирующую активность, чем моча животного, не подвергшегося инсулинизации (Best, Scott, Noble, Banting, Fisher). Избыток введенного инсулина некоторое время обнаруживается в крови, что наблюдается у людей со здоровым обменом и у диабетиков, чувствительных к инсулину. Однако, этот период короток. Он исчисляется 3—15 минутами, так как введенный инсулин быстро фиксируется тканями и подвергается в них инактивации.

После введения кролику небольшого количества инсулина—по 20 единиц на 1 кг тела—через 15 минут в крови определяется около 10% введенного инсулина (Harsters). Инсулин, введенный в большой дозе—до 1000 единиц, обнаруживается в крови в течение 60—90 минут, потом из крови исчезает (Jourdans, Bürger). Через некоторое время половина введенного инсулина оказывается в мышцах, где наличие его определяется в течение того времени, пока длится реакция на него (Harsters).

Особенно быстро исчезает экзогенный инсулин из крови инсулинорезистентных диабетиков. Кровь, переливаемая от инсулинизированного животного, некоторое время вызывает гипогликемическую реакцию у животного, получающего эту кровь (Roller, Überraack, Falta). Но эта реакция быстро исчезает.

Инсулин инактивируется кровью—белыми и красными форменными элементами (Mauriac, Aubertin, Karrelitz). Вероятно, что главную роль в процессе инактивации инсулина кровью играют лейкоциты с их сильными протеолитическими

ферментами. Однако, инактивация совершается и в крови, освобожденной от белых телец. Инактивация не связана с адсорбцией инсулина на красных кровяных тельцах. Инактивирует инсулин только гемолизат, не целая кровь и не эритроцитарная строма. В эритроцитах содержится фермент, расщепляющий пептиды и освобождающийся при гемолизе (Abderhalden). Возможно, что с действием этого фермента связана инактивация инсулина гемолизатом. Ферментная природа инактивации тем более вероятна, что влияние на инсулин прекращается нагреванием гемолизата до 70°. Одна клиническая единица инсулина инактивируется гемолизатом 1—5,0 см³ крови. Однако, ввиду того, что инактивирующее свойство присуще только гемолизату, не целой крови, вряд ли такой механизм инактивации имеет значение в живом (Rosenthal, Friedheim, Nagel). Прибавленный к крови вне организма, инсулин весь оказывается в плазме или в сыворотке, не связываясь с форменными элементами. Но инсулин кристаллический при контакте с кровью вне организма довольно быстро и в значительной степени теряет гипогликемизирующую способность (Bürger, Kohl). Целая кровь инактивирует инсулин быстрее, чем сыворотка. Особенно сильно действует кровь лейкемическая. В тех условиях, где нормальная кровь лишает кристаллический инсулин гипогликемизирующей способности в течение 20 часов, лейкемическая кровь инактивирует его за 2—3 часа. Нормальная кровь инактивирует инсулин с индивидуально различной скоростью и независимо от числа лейкоцитов. Инактивация инсулина нормальной кровью заканчивается в 15—30 часов, в среднем — в 22 часа. Инактивирующая способность крови связана с возрастом человека. Кровь людей моложе 20 лет инактивирует инсулин в среднем в течение 28 часов; кровь людей от 20 до 60 лет — в течение 21—22 часов; кровь людей старше 60 лет — в течение 18 часов (Kohl, Selbach, Janning).

Кровь диабетика инактивирует инсулин энергичнее, чем кровь человека с нормальным обменом. В тех условиях, где при контакте с кровью здорового человека инсулин, судя по действию его на гликемию у кролика, теряет 32% своей силы, при контакте с кровью диабетика он теряет 58% активности. Однако, между тяжестью клинического течения диабета и способностью крови к инактивации инсулина пропорциональности нет. Но между инактивирующей способностью и резистентностью больного к инсулину существует некоторое прямое, хотя и не абсолютное взаимоотношение (Mauriac, Aubertin).

In vitro мышечная ткань инактивирует инсулин слабо, селезенка — значительно сильнее, еще сильнее — почка. 1 грамм

почки инактивирует больше 10 единиц инсулина, 1 грамм печени в течение 3 часов разрушает 25 единиц инсулина. Вещество, инактивирующее инсулин в печени, переходит в водную вытяжку и глицериновый экстракт. Водный и глицериновый экстракты почки и селезенки тоже проявляют способность к инактивации инсулина, причем эта инактивирующая способность постепенно ослабевает при хранении, уменьшается при нагревании до 60° и исчезает при нагревании до 100° . Легкое и мозг как в виде целой ткани, так и в виде экстрактов инсулина не инактивируют (Шмидт).

Влияние инсулина на изолированные органы. Действие инсулина на целое животное сложно. Оно легко меняется в зависимости от состояния животного, от вмешательства в реакцию на инсулин различных координирующих и регулирующих механизмов. Характер реакции меняется и в зависимости от способа и пути введения инсулина. Поэтому вполне понятный интерес представляет испытание действия инсулина на изолированные органы.

Влияние еще не инсулина, но неопределенного активного вещества поджелудочной железы на переживающее сердце было описано задолго до выделения инсулина—в 1916 году (Clark). Если изоляционный сахарно-солевой раствор пропустить предварительно через поджелудочную железу, сердце из такой среды захватывает сахара вдвое больше, чем при питании его обычным сахарным раствором. Сахарный раствор после пассажа через поджелудочную железу не теряет редуцирующей способности, но значительно теряет эту способность при дальнейшем пассаже через работающее сердце. Автор этих опытов считает судьбу исчезнувшего сахара двойкой: во-первых, конденсация в нередуцирующий углевод с возможностью обратного гидролиза; во-вторых, утилизация сахара путем необратимых расщепления и окисления. В тех условиях, где контрольное изолированное сердце на один грамм своего веса поглощает из питающей среды 0,4—1,5 мг глюкозы, сердце инсулинизированное поглощает 2,6—4,11 мг глюкозы (Hepburn, Latchford). При прибавлении инсулина к изоляционному сахарно-солевому раствору 1 г сердца собаки в течение часа усваивает 12,6 мг сахара в среднем, 1 г сердца кошки—10,71 мг, тогда как без инсулинизации среднее поглощение сахара сердцем собаки на 1 г за час составляет 4,8 мг, сердцем кошки—3,31 мг глюкозы. Таким образом, „инсулин весьма сильно увеличивает поглощение глюкозы нормальным сердцем“ (Копелянский). Инсулин вызывает увеличение амплитуды сокращения сердца и замедление его ритма, благодаря продлению паузы (В. Коган). Для того, чтобы долгое время поддерживать сердце в сердечно-легочном

19*

препарате Starling'a и Knowlton'a в приличном состоянии, требуется высокая концентрация сахара в питающей крови, значительно более высокая, чем нормальная физиологическая гликемия. Если же к питающей крови прибавить инсулин, сердце долгое время работает без признаков утомления и без отека при умеренной концентрации глюкозы—0,5%. В этих условиях главная масса поглощенного сердцем сахара утилизируется для синтеза углеводного запаса (Bayliss, Müller, Starling).

Избыток инсулина вызывает уменьшение амплитуды сокращения изолированного сердца вплоть до остановки его в диастоле (Citron). Однако, как и в отношении реакции на избыток инсулина со стороны изолированной печени, в реакции на инсулин со стороны работающего сердца не исключена возможность действия примесей, среди которых в этом отношении особый интерес представляет примесь ваготонина или ангиоксила (см. дальше). Этими нечистотой и разницей химического состава отдельных эталонов инсулина объясняется разница со стороны двигательной реакции сердца на инсулинизацию.

Инсулин, пропускаемый с кровью через **печень** млекопитающих по печеночной артерии или по воротной вене, способствует распаду гликогена и, вероятно, тормозит образование его. Печень, изолированная от животного голодающего и от животного нормально упитанного, реагирует на инсулин одинаково (Rado, Marks). Однако, реакция печени на инсулинизацию сложна и разнообразна. Она зависит от ряда сопутствующих факторов.

Так, в размельченной печени инсулин ускоряет деструкцию сахара (Grafe, Bernhardt) и вызывает усиленное окисление его (Neuberg, Gottschalk, Takane). Данные о реакции на инсулин со стороны печени, изъятной из организма, в известной степени объясняют механизмом гипергликемической реакции на инсулин, которая с особенным постоянством наблюдается при введении инсулина в порталную систему. Однако, не исключена возможность, что в изолированной печени синтез углеводов под влиянием инсулина не то что не идет, но маскируется более энергичным гидролизом. При некотором определенном подборе концентрации сахара и инсулина в изоляционной среде синтез удастся констатировать и в переживающей печени теплокровных животных (Grube, Barrenscheen). Печень, потерявшая гликогенный запас в результате голодания, синтезирует некоторое количество гликогена в условии инсулинизации (Frank, Hartmann, Nothmann). Особенно отчетливо выступает на первый план роль инсулина как фактора, способствующего синтезу в условии низкой концентрации сахара в изоляционной среде. При концентрации

глюкозы ниже 0,25% синтез гликогена возможен только в присутствии инсулина. К сожалению, в этих опытах с инсулином все еще приходится считаться с изменчивыми свойствами самого инсулинового препарата, с количеством загрязнений в нем. Например, в одинаковых условиях перфузии печени кровью с добавлением шести разных эталонов инсулина три эталона вызвали увеличение количества сахара в оттекающей от печени крови. Три других эталона на отдачу и ретенцию сахара печенью не оказали никакого влияния (Fiesinger, Bénard, Herbain, Demer, Bariellier).

В печени черепахи при пропускании питательной жидкости с глюкозой изменения в гликогенолизе и гликогенообразовании под влиянием инсулина не замечено. Благодаря особенности анатомической структуры черепашьей печени, ее можно промывать по частям. При пропускании через одну часть печени жидкости только с глюкозой, через другую — с глюкозой и с инсулином оказалось, что содержание гликогена в ткани и глюкозы в оттекающей жидкости в обеих половинах печени одинаково (Noble).

Инсулин, прибавленный к размельченной печени, повышает продукцию ацетальдегида (Neuberg, Gottschalk, Strauss). Инсулин в нетоксических дозах стимулирует гликолиз печени, изолированной по способу Warburg'a (Büschner, Grafe). Испытание влияния инсулина на тканевое дыхание методом обесцвечивания метиленовой синьки показало, что инсулин способствует скорейшему разложению сахара на продукты, доступные непосредственному окислению (Ahlgren).

Гемогликолиз, подавленный депанкреатизацией, инсулином *in vitro* не реставрируется. Однако, исследование гликолиза крови, взятой из диабетического организма, как и исследование влияния на него инсулина, в руках различных авторов дает разноречивые показания. Большинство данных, касающихся клинического и экспериментального диабета, позволяет прийти к выводу, что способность крови к расщеплению сахара в условиях недостаточности поджелудочной железы сохраняется в полной мере. Однако, существует указание, что гемогликолиз при диабете оказывается тяжело подавленным, особенно при диабете с ацидозом, с ацетонемией и с накоплением β -оксимасляной кислоты. Некоторые исследователи усматривают даже определенную пропорциональность между степенью угнетения гемогликолиза в диабетической крови и тяжестью клинического течения диабета.

Так же разноречивы данные относительно влияния инсулина на гликолиз нормальной и диабетической крови *in vitro*. Большинство исследователей влияние на гемогликолиз инсулина как прибавленного к крови, так и введенного в организм, отрицает.

Инсулин усиливает гликолиз в мышце, изолированной от депанкреатизированной лягушки (Ahlgren).

Размельченная мышца голубя, взвешенная в буферном растворе, захватывает в присутствии инсулина почти вдвое больше кислорода, чем без инсулина (Krebs, Eggleton). Кристаллический инсулин тоже усиливает дыхание изолированной мышцы голубя. Однако, это влияние инсулина не распространяется на всех животных. Так, дыхания изолированной скелетной мышцы собаки, кошки, кролика, курицы, как и дыхания изолированной сердечной мышцы собаки, инсулин не усиливает (Shorr, Barker).

Влияние инсулина на организм. 1. Влияние инсулина на углеводный обмен. Наиболее постоянная и легко доступная для констатации реакция на инсулинизацию — понижение концентрации сахара в крови. После ввеного введения инсулина содержание сахара в крови начинает понижаться в ближайшие минуты. Гипогликемия достигает максимальной глубины в течение 2—2½ часов. У животного, хорошо упитанного, т. е. располагающего известным запасом гликогена, гипогликемия быстро компенсируется, концентрация сахара возвращается к исходному уровню, редко, однако, превышая этот исходный уровень. У человека с его углеводным запасом более ограниченным, чем у большинства животных, гипогликемия от инсулина держится дольше, чем у большинства животных. Компенсация гипогликемии за счет усиленного диастазирования печеночного гликогена объясняет, почему в известную фазу реакции на инсулин особенно в условиях хотя бы кратковременного голодания, печень обедняется гликогеном, несмотря на улучшение условий ассимиляции и синтеза в самой печени. Большие количества инсулина способствуют мобилизации не только печеночного, но и более стойкого мышечного гликогена (McCormack, O'Brien, Dale, Dudley).

Гипогликемизирующее влияние инсулина проявляется при нормальной гликемии и при гипергликемии разного происхождения. Если инсулин вводить вместе с сахаром, концентрация сахара в крови быстро повышается, как после введения одного сахара без инсулина, так как действие инсулина развивается не тотчас, а несколько позже. Но выравнивание гипергликемии, вызванной ввеным введением сахара, идет быстрее в условии одновременной инсулинизации. Если же инсулин ввести раньше глюкозы, гипергликемия от ввеного введения сахара значительно ограничивается и быстрее выравнивается (Eadie). Лучшее всего инсулин подавляет такую гипергликемию при ввеном введении его за 75—90 минут перед введением сахара. Если инсулин введен за 8 часов или больше, действие его на

гипергликемию, вызванную ввешным введением сахара, исчезает. Инсулин ограничивает гипергликемию, вызванную наркотическими веществами, уколom в продолговатый мозг, адреналином, питуитрином, морфием. Инсулин препятствует наступлению гипергликемии при асфиксии. Инсулин прекращает гипергликемию, вызванную эндолумбальным введением воздуха, иммунных сывороток, солевых растворов (Madon). Инсулин устраняет гипергликемию, вызванную отравлением пикротоксином (Kogan). Инсулин выравнивает гипергликемию, сопровождающую авитаминозы.

Как инсулинизация препятствует наступлению гипергликемии от ввешного введения сахара, так и ввешным введением сахара можно, конечно, воспрепятствовать развитию инсулиновой гипогликемии. Есть определенная числовая зависимость между дозами инсулина и теми количествами глюкозы, которые обеспечивают у инсулинизируемого животного поддержку гликемии на уровне 0,08—0,15%. Чем больше введено инсулина, тем больше надо сахара, чтобы компенсировать гипогликемию. Во-вторых, чем позже после инсулина вводится сахар, тем больше требуется глюкозы, чтобы компенсировать гипогликемию. Но дозы инсулина выше 6—8 единиц на кило живого веса, до 27,2 единицы требуют для компенсации уже одинакового количества сахара, когда большее количество, несмотря на возрастающие дозы инсулина, вызывает гипергликемию (Bouckaert, Denayer, Krekels). Не свидетельствуют ли эти данные о том, что есть какая-то граница реактивности на инсулин, за пределами которой гликемия на избыток инсулина уже больше не реагирует?

У отдельных животных реактивность к ввешновведенному инсулину различна. Пороговая доза, вызывающая отчетливую гипогликемию у анестезированных собак, в большинстве случаев составляет около 0,05 единицы на кило живого веса в час. Реакция на ввешное введение 0,01—0,03 единицы инсулина на кило веса в час непостоянна и неопределенна. Гипогликемия от таких доз наступает не больше, чем у половины испытываемых собак. При введении инсулина в артерию для гипогликемической реакции достаточно меньшего количества, чем при введении в вену. В таких условиях 0,01 единицы на кило веса за час дает понижение содержания сахара в крови у всех испытываемых животных. Доза 0,005 единицы вызывает при внутриартериальном введении гипогликемическую реакцию, 0,002 единицы — количество уже недостаточное. Таким образом, при введении в артерию пороговая доза лежит между 0,01 и 0,005 единицы на кило в час, т. е. она в 10 раз меньше пороговой дозы при введении инсулина в вену. При

введении инсулина в мезентериальную вену пороговая доза лежит между 0,01 и 0,008 единицы (Baudouin, Azerad, Lewin).

У собак инсулинизация дает три типа гликемической кривой. Для каждой собаки ее тип постоянен. Первый тип характеризуется быстрым понижением и быстрым началом выравнивания концентрации сахара в крови, наличием второй гипогликемической волны с постепенным возвратом к исходному уровню. Вторым тип характеризуется медленным понижением гликемии и выравниванием ее сначала быстрым, потом постепенным, без вторичной гипогликемической волны. Третий тип характеризуется медленным понижением концентрации сахара в крови и медленным ровным возвратом к исходному уровню (Aubertin, Castagnou).

При перкутанном введении активность инсулина та же, что при введении под кожу. У животных инсулин, наносимый на кожу в виде мази, вызывает гипогликемическую реакцию различной интенсивности в зависимости от места аппликации мази (Hermann, Kassowitz). Инсулин, применяемый на кожу, проникает в организм у человека. Однако, и у здорового человека и у диабетика дозы при таком применении должны быть по крайней мере в 5 раз больше, чем при введении под кожу (Pribram).

Инсулиновая гипогликемия касается только содержания свободного сахара в крови. Количество белкового или связанного сахара в крови и в плазме не меняется (Carrier, Marine, Chabonnel).

Так же, как на содержание сахара в крови, инсулин действует на содержание сахара в спинномозговой жидкости. Но в крови реакции и понижения и выравнивания концентрации сахара проходят значительно быстрее.

Сахар, исчезающий из крови в условиях избыточной инсулинизации, может быть, во-первых, синтезирован в гликоген или в жир, во-вторых, расщеплен с образованием недоокисленных продуктов и, в-третьих, окислен до углекислого газа и воды.

Изменения содержания гликогена в печени под влиянием инсулинизации в значительной степени определяются условиями исследования: характером питания животного, поведением его во время опыта, наличием или отсутствием углеводных резервов, наличием или отсутствием мышечного движения, реактивностью печени и симпатической нервной системы на вызванную инсулином гипогликемию. Поэтому понятно, что наблюдения о влиянии инсулина на образование и расходование гликогена, наблюдения, производимые в разных условиях, дают разноречивые результаты.

Инсулин в количестве, вызывающем ясную гипогликемию у здорового и нормально упитанного животного, в большин-

стве случаев вызывает уменьшение содержания гликогена в печени. Так, энергичная инсулинизация вызывает усиленную трату печеночного гликогена у собаки (MacLeod), у хорошо упитанных кроликов и мышей (Dudley, Marrian), у кроликов и свинок в самом начале голодания (Brugsch), у мышей в самом начале голодания (Cori). Вероятно, эта мобилизация печеночного гликогена наступает не столько в результате непосредственной реакции печени на инсулин, сколько в результате обеднения крови сахаром. Многие формы гипогликемии, как гипогликемия, вызванная тяжелым мышечным утомлением, или отравлением флоридзином или почечным диабетом, тоже сопровождаются мобилизацией печеночного гликогена.

Но при незначительном содержании гликогена в печени осторожная и длительная инсулинизация, наоборот, способствует накоплению печеночного гликогена. Так, у мышей, по мере роста опухоли, содержание гликогена в печени уменьшается и после повторного введения малых доз инсулина — увеличивается (Синай).

Участие печени в гликемической реакции на инсулин, особенно в фазе выравнивания гипогликемии, дает возможность использовать эту реакцию как один из методов функциональной диагностики печени. У людей с недостаточностью печени инсулиновая гипогликемия достигает большей глубины (Mancera) и дольше тянется без выравнивания (Guarino, Stallatelli). Медленность выравнивания инсулиновой гипогликемии свойственна людям с печеночным циррозом и с желтушным пропитыванием печени. Чем сильнее поражена печень, тем отчетливее выступает это замедление выравнивания гипогликемии. Поэтому кривая выравнивания в руках клинициста может дать определенные диагностические и прогностические показания (Aubertin, De-Lachaud). Недостаток гликогена в печени, который должен был бы расщепиться и перейти в кровь в виде глюкозы, обуславливает длительную гипогликемическую реакцию на инсулин у животного, долго голодавшего и утомленного тяжелой мышечной работой.

Введение инсулина вместе с сахаром изменяет условия реакции. Содержание гликогена в печени, в зависимости от полноты компенсации за счет введенного сахара, может остаться без перемены или увеличиться. Но в печени, потерявшей гликоген до инсулинизации, инсулин улучшает условия ассимиляции сахара, как он улучшает их в других органах. Так, под влиянием инсулина накапливается гликоген в печени депанкреатизированных собак (MacLeod).

Особенно отчетливо вызывает инсулин, вводимый вместе с глюкозой, накопление гликогена в мышцах диабетических

собак (Rathery, Gilbert, Laurent). Инсулинизация препятствует потере гликогена печенью под влиянием адреналина. После введения одного адреналина в печени остаются 1,40—1,96^{0/10} гликогена, после введения адреналина с инсулином—3,64—8,12^{0/10} (Noble). Накопление гликогена в печени и в мышцах длительно голодавшего животного констатируется и химическим и гисто-химическим способами (Frank, Nothmann, Hartmann). Инсулин восстанавливает в печени голубя запас гликогена, потерянный в результате В-витаминного голодания (Bickel, Colazzo). Гликогенизирующее свойство инсулин проявляет по отношению к авитаминозным голубям, свинкам, кроликам, собакам (Colazzo, Rubino).

Осторожная инсулинизация раковой мыши вызывает „огромное увеличение содержания гликогена в мышцах и в опухолевой ткани“ (Нейман).

Приведенные данные показывают, что один из путей превращения сахара, исчезающего из крови под действием инсулина, есть синтез глюкозы в гликоген.

Вторая возможная судьба сахара, исчезающего из крови, — **фиксация его тканями**. Если это предположение правильно, то должно ожидать, что под влиянием инсулина при пассаже через органы кровь будет терять больше сахара, чем при пассаже через органы без участия инсулина.

В условиях нормального обмена кровь, отходящая от мышц и от почки, содержит меньше глюкозы, чем кровь артериальная. У диабетических животных эта разница в концентрации сахара исчезает. Инсулинизация диабетического животного не только восстанавливает эту разницу до нормы, но еще и подчеркивает ее, т. е. в условиях инсулинизации мышца и почка усиленно захватывают сахар из крови (Nitzescu, Cadariu). Через 20 минут после внутриартериального введения инсулина настает значительное расхождение между концентрацией сахара в артериальной крови и концентрацией сахара в венозной крови. Это расхождение достигает максимума через 30—40 минут после введения инсулина (Depisch, Hasenöhr). Инсулинизация ограничивает флоридзиновую гликозурию (Nesch, Coldwell, Ringer, Cori). Если в брюшную полость ввести солевой раствор, то, наряду со всасыванием его в кровь, из крови в брюшную полость поступает сахар, так что, в конце концов, в процессе всасывания и встречной транссудации концентрации сахара во всасываемом растворе и в крови сравниваются. Но если такой же солевой раствор ввести в брюшину инсулинизированному животному, выравнивание концентраций сахара между кровью и жидкостью в брюшной полости значительно задерживается. Под влиянием инсулинизации глюкоза и особенно левулеза всасываются из брюш-

ной полости значительно быстрее, чем в контрольных постановках. Влияние на всасывание галактозы непостоянно. Но, если оно наступает, скорость всасывания галактозы значительно опережает скорость резорбции в контрольных постановках (Pollak). Вероятно, что приведенные факты свидетельствуют об усилении фиксации и о прочности этой фиксации сахара тканями под влиянием инсулина.

В вопросе о **расщеплении сахара** под влиянием инсулина данные о влиянии инсулина на образование молочной кислоты разноречивы. Это и понятно: молочная кислота — интермедиарный продукт сахарного обмена, который наряду с образованием подвергается немедленной дальнейшей обработке в виде обратного синтеза в глюкозу или в гликоген и в виде окисления до углекислого газа и воды. Кроме того, молочная кислота представляет собою нутритивное вещество, утилизация которого изменяется обычно так же, как изменяется утилизация сахара. Это объясняет, почему в условиях осторожной инсулинизации количество сахара, молочной кислоты и неорганических соединений фосфора представляют одинаковое уменьшение. Фосфаты образуют фосфорные эфиры с сахаром и с продуктами анаэробного распада сахара. При начинающейся инсулиновой интоксикации в первую очередь страдают утилизация молочной кислоты и образование фосфорнокислых эфиров. В случаях, не осложненных мышечным раздражением, инсулиновая гипогликемия не сопровождается гиперлактацидемией (Best, Ridaut). При прогрессирующей гипогликемии, при начинающейся интоксикации содержание в крови молочной кислоты перестает уменьшаться, скорее оно нарастает. В крови накапливаются неорганические фосфаты в противоположность физиологическому действию инсулина, т. е. прекращается усиленная этеризация глюкозы.

Инсулинизация, как алиментарная гипергликемия, сопровождается накоплением фосфорно-сахарных эфиров в тканях (Matsuoka). Инсулин вызывает увеличение содержания гексозофосфорной кислоты и в крови. Действует он так только в целом животном, не изменяя степени этеризации сахара в крови вне организма (Lawaczek). При умеренной инсулинизации содержание молочной кислоты в печени и в мышце тоже не меняется. Влияние такой инсулинизации на лактацидемию неопределенно. Только в случаях инсулиновой интоксикации с судорогами концентрация молочной кислоты в крови, как правило, увеличивается (Cori). Однако, вряд ли эту гиперлактацидемию можно приписать именно инсулину. Всякие судороги, как всякое чрезмерное мышечное движение, сопровождаются гиперлактацидемией, независимо от участия инсулина. Среди различных фаз гликолиза, помимо образо-

вания сахарно-фосфорных эфиров, главное влияние инсулина сосредоточивается на реакции между пировиноградной кислотой и глицерофосфатом (Laughton, MacCollum). Сравнивая содержание всех углеводов—гликогена, глюкозы, гексозофосфата, молочной кислоты—в мышце нормальных и депанкреатизированных кошек и лягушек, Яковлев приходит к выводу, что „инсулин необходим не только для стабилизации гексозомонофосфата, но и для фосфорилирования распадающегося гликогена: при выпадении инсулина этот процесс затрудняется“.

Один из интермедиарных продуктов ассимиляции сахара—пировиноградная кислота. Содержание ее в крови при нормальном углеводном обмене после введения сахара увеличивается. Но в диабетическом организме это увеличение задержано и ограничено. Если же депанкреатизированным собакам вводить инсулин, то на фоне понижения гликемии повышается концентрация пировиноградной кислоты. Повидимому, инсулин участвует в обменных процессах, предшествующих образованию пировиноградной кислоты (Bueding, Fazekas, Herrlich, Himwitsch).

Помимо улучшения условий использования сахара как энергетического, динамогенного и калоригенного материала, инсулин способствует использованию углеводов для образования гликуроновой кислоты. Способность организма к образованию гликуроновой кислоты учитывается чаще всего по количеству парной гликуроновой кислоты после введения бензойной кислоты. У животных инсулинизированных это образование парной кислоты идет энергичнее и быстрее (Quick).

Одним из продуктов, образующихся и накапливающихся в организме при замедленном углеводном обмене, является щавелевая кислота. Инсулин, с его общим регулирующим влиянием на сахарный обмен, препятствует наступлению оксалемии и ликвидирует уже развившуюся оксалемию (Loeper, Soulié, Tonnet). Выше уже было сказано о влиянии инсулина на повышенное содержание остаточного углерода, т. е. на хромовый индекс в крови диабетиков.

Dixon, Eadie и Pember исследовали газовый обмен на собаках и на кроликах с целью учета степени сгорания глюкозы. Оказалось, что инсулинизация вызывает весьма заметное усиление поглощения кислорода, но при незначительном повышении газового коэффициента. Усиление газообмена связано с повышением мышечного тонуса и особенно выражено в состоянии судорожной интоксикации. У кроликов, у которых инсулин в нетоксической дозе не повышает мышечного тонуса, нет и усиления газообмена. У собак с их выраженной

мышечной реакцией газообмен усиливается задолго до токсического судорожного периода. Инсулиновая гипогликемия у здоровых людей не сопровождается повышением дыхательного коэффициента. Создается впечатление, что сахар под влиянием инсулина исчезает из крови и не подвергается окислению (MacLeod). Однако, это исчезновение как-то связано с окислением. Различные вещества, подавляющие тканевое дыхание, как цианиды, уретан, флюориды, не только вызывают гипергликемию, но и подавляют гипогликемическую реакцию на инсулин (MacCollum, Laughton). У людей со здоровым обменом длительная и осторожная инсулинизация вызывает повышение дыхательного коэффициента выше единицы, что считается отражением процесса перехода сахара в жир. Эти данные касаются нормального обмена.

Но в случаях недостаточности поджелудочной железы инсулин сглаживает нарушения, свойственные диабетическому организму. Инсулин понижает общий газообмен и приближает к единице низкий диабетический дыхательный коэффициент путем улучшения условий утилизации сахара и сжигания продуктов сахарного распада. У диабетика средней тяжести улучшение обмена под влиянием инсулина выражается большим сжиганием сахара за счет ограничения распада жира (Glatzel). Изолированные ткани в присутствии инсулина в условии удовлетворительного снабжения их сахаром или гликогеном продуцируют больше углекислого газа.

Гипогликемизирующее действие инсулина — наиболее выраженная, постоянная и характерная реакция. Она известна с первых дней знакомства с инсулином. На основании ее нередко противопоставляется влиянию поджелудочной железы и надпочечника и ищется антагонизм между инсулином и адреналином. Только значительно позже выяснилось, что не менее типична реакция на инсулин **гипергликемическая**. Гипергликемия наступает раньше понижения концентрации сахара в крови. Она заканчивается минут через 20 после введения инсулина в вену. Особенно постоянна и выражена эта реакция при введении инсулина в вену портальной системы. При таком введении одной — двух единиц на кило живого веса инсулин у собаки вызывает увеличение концентрации сахара в крови вдвое против исходного уровня. Удаление надпочечников реакции не меняет. Таким образом, избыточная реактивная продукция адреналина в генезе гипергликемической реакции на инсулин роли не играет. Но выключение печени из портального кровообращения и искусственная дегликогенизация печени прекращают гипергликемическую реакцию на инсулин. Чем больше гликогена в печени, тем отчетливее выражена эта первичная инсулиновая гипергликемия (Kramer).

Пропорциональность между интенсивностью инсулиновой гипергликемии и содержанием гликогена в печени в эксперименте проявляется с таким постоянством, что эту пробу можно использовать у человека для учета гликогенного запаса в печени. У людей со здоровой печенью ввешное введение инсулина вызывает повышение концентрации сахара в крови в среднем на 22% с максимальным развитием гипергликемии через 10 минут после введения. Инсулиновой гипергликемией не бывает у цирротичных больных. Инсулиновая гипергликемия значительно ограничивается у больных желтухой. Уменьшение количества билирубина в крови таких больных сопровождается постепенным восстановлением и усилением гипергликемической реакции на инсулин. Обилие гликогенного запаса в печени объясняет резко выраженную инсулиновую гипергликемию у микседематиков, и недостаточность гликогенного запаса в печени с потерей способности печени к синтезу гликогена объясняет едва намеченную инсулиновую гипергликемию у базедовиков, особенно у базедовиков со значительным повышением основного обмена (Bürger).

Исследование гликемии в отдельных сосудистых областях — в воротной, печеночной и поллой венах и в сонной артерии — показало, что максимален подъем концентрации сахара в крови, отходящей от печени (Rathery, Kourilsky, Laurent). Повторным введением инсулина в то время, когда гипергликемия начинает сменяться гипогликемией, можно у кролика поддержать концентрацию сахара в крови на стойком высоком уровне, на уровне „инсулинового диабета“ до тех пор, пока не истощится гликогенный резерв печени (Wichels, Lauber).

Гипергликемическая реакция вызывается не только инсулином, но и некоторыми другими препаратами поджелудочной железы. Так, повышение концентрации сахара в крови вызывают ультрафильтрат панкреатического сока (Meyer-Bisch, Bock, Müller, Wohlberg), хлороформенный, спиртовой и водный экстракты поджелудочной железы (Tangl, Than). Гипергликемизирующее вещество, присутствующее в инсулине, называемое „глюкагоном“, химически весьма близко к инсулину. Это тоже белок, с той же изоэлектрической точкой, с теми же содержанием и пропорцией углерода, водорода, азота и серы, что и инсулин. Глюкагон не растворим в воде, в спирте и в других органических растворителях, но образует соли, легко растворимые в воде и в разведенных ацетоне и спирте. Как и инсулин, глюкагон не диализирует и легко адсорбируется. От инсулина он отделяется благодаря тому, что сохраняет активность после обработки инактивирующими инсулин содой и цистеином. Освобожденный от инсулина глюка-

гон вызывает повышение содержания сахара в крови у кролика в 2 кило весом на 50% в течение 40--60 минут, будучи введенным в количестве 20 мг. Кристаллический инсулин длительной гипергликемической реакции не вызывает. Возможность разделения гипогликемизирующего и гипергликемизирующего веществ поджелудочной железы путем выкристаллизовывания инсулина или путем обработки препарата содой свидетельствует об обособленности этих двух веществ. Глюкагон—фактор мобилизации углеводного резерва и фактор регуляции инсулиновой гипогликемии (Bürger, Brandt).

2. Влияние инсулина на неорганический обмен. Известно, что одним из проявлений экспериментального и клинического диабета является полиурия,—одно из проявлений нарушения водного обмена. Инсулин ограничивает диабетический диурез. Но влияние инсулина на водный состав крови настолько непостоянно, что данные эти не позволяют сделать определенного вывода. Одни авторы приписывают инсулину ангидремизирующее влияние, считая ангидремию постоянным спутником инсулинизации (Nitzescu, Mangiuca, Levine, Kolars, Drabkin, Edwards, Villa). Другие считают ангидремию не постоянным, но частым спутником инсулинизации (Mazzocco, Morera, Olmstead, Taylor). Третьи, наконец, находят под влиянием инсулина гидремию вследствие увеличения массы крови (Widal, Abrami, Weil, Laudat, Haldane, Kay, Smith). Ангидремия без уменьшения массы крови, с увеличением концентрации хлоридов, пропорциональным степени гипогликемии, описывалась у инсулинизированных кроликов (Chaikelis). В разгар инсулиновой гипогликемии содержание хлора увеличивается и в эритроцитах и в плазме (Rathery, Sigwald). Инсулин способствует увеличению концентрации натрия, калия, кальция и магния в крови (Straub, Günther, Fröhlich).

Вероятно, что не только изменения концентрации хлора в крови наступают в результате инсулинизации, но для действия инсулина необходима определенная концентрация хлора в среде реакции. Рефрактерность к инсулину в коматозном состоянии связана с глубокой гипохлоремией. У недиабетиков гипохлоремические состояния обычно связаны с гипергликемией. Эти наблюдения делают вероятным предположение, что недостаток хлора или подавляет выработку инсулина в поджелудочной железе или препятствует нормальной реакции на инсулин (Pokzka, Steigerwald). Инсулин, вводимый вместе с сахаром, оказывает благоприятное действие на послеоперационную гиперполипептидемию и на послеоперационный ацидоз (Lambert, Driessens, Malatray).

Среди неорганических компонентов крови наиболее ясно действие инсулина на фосфорную кислоту. Уменьшение кон-

центрации неорганических фосфатов при инсулинизации скорее всего зависит от усиленной этеризации сахара фосфорной кислотой (Winter, Smith). Количество фосфора крови уменьшается под влиянием инсулина и у здоровых и у депанкреатизированных животных. Максимальное понижение наступает через 2—3 часа после введения инсулина. Общая длительность гипофосфатемической реакции меньше, чем длительность реакции гипогликемической. Связывание неорганических фосфатов происходит, по всей вероятности, в тканях, так как понижение содержания фосфатов особенно выражено в венозной крови. Разница в концентрации неорганического фосфора в артериальной и в венозной крови при инсулинизации достигает 0,61 мг %₀. Гипофосфатемия не зависит от потери фосфора путем экскреции. Наоборот, выделение фосфора почками у инсулинизированных животных уменьшается (Allen, Dixon, Markowitz, Haetmann, Bollinger). Фосфаты, введенные в вену в условиях инсулинизации задерживаются в организме дольше, чем без инсулинизации. Контрольное животное в течение 2 часов выделяет 80—95%₀ всего введенного в вену фосфата; инсулинизированное — только 10—30 %₀ (Bollinger).

3. Влияние инсулина на обмен жира. У животного с нормальной липемией инсулинизацией можно вызвать изменение концентрации холестерина и нейтрального жира в крови. Но для этого необходимы большие дозы инсулина. Искусственно вызванная гиперлипемия для инсулинового действия доступнее. Липемия после алиментарной нагрузки масляным раствором холестерина проходит на низшем уровне при одновременном введении инсулина. Особенно выражено тормозящее влияние инсулина на алиментарную гиперхолестеринемию.

Инсулинизация животных с поврежденными почками ограничивает нефритическую гиперхолестеринемию (Mauriac). У людей инсулинизация ограничивает гиперхолестеринемию при ксантоматозе, при циррозах печени (Матроссович).

Однако, влияние инсулина на липидный и липоидный состав крови выражено гораздо менее отчетливо, чем влияние его на гликемию. Возможно, что поджелудочная железа, помимо инсулина, образует другое активное вещество, участвующее в жировом обмене (см. о липокаической субстанции). Возможно, что эффект, описываемый как реакция на инсулин, определяется примесью к инсулинным препаратам липокаического вещества. Так, у кролика инсулинизация до судорог не вызывает существенного изменения в содержании жирных кислот, фосфатидов и холестерина в печени, в почке, в мозге и в сердце. В крови таких кроликов количество фосфатидов

уменьшается на 30 %. Но содержание других липоидных компонентов в крови не меняется (Page). У человека во время инсулиновой интоксикации содержание жирных кислот в крови тоже не меняется (Randall).

Подобно тому, как инсулинизация препятствует накоплению в организме продуктов неполного распада углеводов, инсулинизация способствует ликвидации диабетических кетонемии и кетонурии. Кетонемия у депанкреатизированных животных и у больных диабетом детей поддается воздействию инсулина быстрее и легче, чем гипергликемия и гиперлипемия. Избыток кетоновых тел в условиях инсулинизации исчезает, благодаря задержке и упорядочению образования их. Попытка лечения паренхиматозных заболеваний печени инсулином с сахаром производилась в расчете на то, что печень в таких условиях будет откладывать больше гликогена. Таким путем инсулин должен препятствовать ожирению больной печени и отравлению организма продуктами жирового распада. Действительно, инсулин ограничивает или совершенно ликвидирует кетонемия у печеночных больных. Инсулин с сахаром понижает липемию у печеночных больных (Blösch). Характерно, что подобно инсулину действует и один сахар — путем ли непосредственного улучшения жирового обмена, или путем стимуляции внутрисекреторной функции поджелудочной железы.

Легкое диабетического животного теряет липодиеретическую функцию. Эта функция восстанавливается инсулинизацией (Roger, Binet). (О легочном липодиерезе см. жировой и липоидный обмен).

4. Влияние инсулина на азотный обмен. Наряду с увеличением концентрации хлоридов в крови, под влиянием инсулинизации несколько увеличивается и содержание мочевины (Paulesco) и изменяется распределение белковых фракций (Klein, Konent). В разгар инсулиновых гипогликемии и гиперхлоремии концентрация мочевины увеличивается, как правило. Содержание белков тоже увеличивается, но с меньшим постоянством (Rathery, Sigwald). Наоборот, Nitzescu и Conciovici описывают уменьшение содержания белка в плазме, преимущественно за счет глобулина, наряду с уменьшением концентрации небелковых азотных соединений. Усиление мочевинообразования под влиянием инсулина не зависит от участия инсулина в углеводном обмене. Кристаллический и аморфный инсулин в этом отношении действуют одинаково. Вместе с увеличением концентрации остаточного азота в крови и пропорционально этому увеличению повышается под влиянием инсулина остаточный хромовый индекс плазмы. Эта пропорциональность указывает на вероятность белкового

происхождения увеличения хромового показателя (Polonovsky, Bizard, Waremburg, Lamour).

Под влиянием инсулина более быстрой обработке подвергаются аминокислоты, циркулирующие в крови (Luck, Riech), и аминокислоты, содержащиеся в печени. У здоровых животных инсулин вызывает уменьшение содержания аминокислот в крови, в мышцах и в печени. Но в диабетическом организме это влияние выражено гораздо отчетливее (Martens). Введенное введение аминокислот вызывает в диабетическом организме гипераминоацидемию значительно более высокую и длительную, чем в организме, снабжаемом достаточным количеством инсулина.

Инсулиновая гипоаминоацидемия не связана с гипогликемией. Компенсация гипогликемии введением адреналина не препятствует развитию гипоаминоацидемии (Luck, Morse). Усиление мочевинообразования под влиянием инсулина проявляется и тем, что инсулин препятствует накоплению аммиака, наступающему при сильном мышечном утомлении и при недостаточности гормональной функции поджелудочной железы (Schwarz, Taubenhaus).

Влияние инсулина на баланс азота изменяется в зависимости от условий наблюдения и от дозы инсулина. При определенной дозировке инсулин способствует ретенции азота у человека (Jenney, Sapiro), у собаки (Milhorat, Chambers), у кролика (Кудрявцева). Инсулин ограничивает выделение азота, особенно мочевины (Marie). Но в других условиях опыта тот же инсулин может быть стимулом усиленного выделения азотных соединений (Nasch, Colazzo, Hendel, Sakley, Allau, Labbé, Theodoresco, Courtine).

Так же неопределенно влияние инсулина на выделение **пуриновых оснований**. У человека действие инсулина на выделение мочевой кислоты непостоянно (Kürti, Györgyi, Quick). В условиях нуклеиновой нагрузки инсулин способствует большему повышению концентрации мочевой кислоты в крови собаки (Liotta). Но у птиц урикемия от инсулина уменьшается (Fashiro). Taubmann описывает усиление выделения аллантиина у здоровых собак под влиянием инсулина, Ogawa, наоборот, — ограничение выделения аллантиина, Brodke — усиление от больших доз инсулина и ограничение от небольших, Larson и Chaikoff — тоже усиление. Для собаки аллантиин является главным конечным продуктом пуринового обмена. Только датские доги выделяют пуриновые вещества главным образом в виде мочевой кислоты (Benedict). Такая особенность свойственна только чистым породам. Гибриды дога с терьером ведут себя по отношению к эндогенным пуринам, как обыкновенные собаки (Onslow). Тогда как

у всяких собак инсулинизация вызывает усиленное выделение аллантаина, у датских догов под влиянием инсулина наблюдается усиленное выделение мочевой кислоты без влияния на выделение аллантаина. Содержание мочевой кислоты увеличивается и в крови—приблизительно через 3 часа после введения инсулина. Гиперурикемия развивается позже гипогликемии и зависит от гипогликемии. Если инсулиновую гипогликемию искусственно компенсировать введением сахара, гиперурикемии не наступает (Chaikoff, Larson).

Общее регулирующее обмен веществ действие инсулина отражается на явлениях **роста**. Инсулин при осторожной дозировке стимулирует рост растений (Küstner, Rissner). Прибавленный к культурной среде, инсулин ускоряет рост и повышает вирулентность пнеймококка, независимо от влияния белковых примесей к инсулиновым препаратам (Cornil, Banque). Парамеции размножаются быстрее в присутствии инсулина.

Но в тканевых культурах инсулин задерживает рост куриных эмбриональных фибробластов. Площадь разрастания инсулинизированной культуры составляет 50—70% площади разрастания культуры контрольной. Торможение роста фибробластов, вероятно, имеет токсическое происхождение, так как оно связано с угнетением усвоения сахара эксплантированными клетками (Friedheim, Bouckelman). Также избыток инсулина в среде роста задерживает развитие ростка и корней, особенно корней вторичных (Casten, Coward). У высших животных благоприятное действие инсулина на рост сказывается при гипотрофических состояниях. Так, инсулинизация улучшает развитие щенков, отстающих в росте благодаря искусственному вскармливанию. В условиях, вызывающих рахитическое состояние, рахит наступает и при инсулинизации. Но у инсулинизируемых животных рахитические нарушения роста выражены слабее. Только в случаях тяжелого рахита инсулинизация не дает никакого успеха (Aubertin, Mollaret).

Местное действие инсулина. Инсулин способствует более быстрому и чистому заживлению атонических ран и варикозных изъязвлений. Попытка проверить это клиническое наблюдение в эксперименте натолкнулась на препятствие, которое заключается в том, что у здоровых животных травматические раны кожи и сами заживают настолько хорошо и быстро, что инсулинизация ничего не прибавляет (Barell, Cade). Местное действие инсулина на торпидные изъязвления у человека известно давно. Рубцевание под влиянием инсулиновой мази наступает в кожном ulcerированном раке (Gomez da Costa), в *ulcus cruris* (Vogt, Pautrier, Noble).

При длительном применении инсулин на месте введений вызывает три вида изменений: первое—реакция на травму самого

введения в виде оплотнения кожи и подкожной клетчатки; второе — местная атрофия жировой клетчатки; третье — местный липоматоз. Память об инсулиновом введении сохраняется долго. Через 3 года после прекращения инсулинизации в эпителиальной части кожи еще обнаруживается периваскулярное скопление лимфоцитов, плазмоцитов и гистиоцитов (Lawrence). Местная атрофия дермального слоя гистологически выявляется как простая атрофия с потерей жира и без воспалительной реакции (Matzger, Du Bray, Price, Depisch). Местный липоматоз особенно свойственен юношескому возрасту. Он выражается ограниченным разрастанием жировой ткани до образования настоящей липомы, что сопровождается атрофией окружающей подкожной клетчатки (Depisch).

У детей на месте впрыскивания обычно в незначительной степени развиваются явления дистрофии. Эти участки отчетливо контрастируют с остальной подкожной клетчаткой, в которой содержание жира в течение инсулинизации увеличивается. Значительная атрофия развивается только в единичных случаях. Не исключена возможность, что сам инсулин в развитии атрофии значения не имеет, что вредное влияние оказывают прибавленные к препарату консервирующие вещества.

Число лейкоцитов от инсулина у здоровых людей не меняется. Нередко описываются различные реакции со стороны белой крови на инсулинизацию — и общий лейкоцитоз, и лейкопения, и нейтрофилез, и лимфоцитоз. Однако, все эти изменения нехарактерны. Они определяются нечистотой инсулиновых препаратов и не связаны с обменными реакциями на инсулин.

Влияние инсулина на **контрактивные элементы** зависит от присутствия в инсулиновых препаратах ваготонина и ангиоксина.

Резистентность к инсулину. Реакция на инсулин со стороны углеводного обмена свойственна всем видам животных. В первое время после получения инсулина птицы считались резистентными к инсулину. Однако, в дальнейшем оказалось, что дело не в нечувствительности их к гипогликемизирующему влиянию инсулина, но в медленности реакции. Так, у голубя после введения больших доз инсулина гипогликемия наступает только через 24—72 часа (Riddle, Opdyke). У кур инсулин вызывает с запозданием уменьшение содержания сахара в крови и увеличение содержания гликогена в печени (Opdyke).

По отношению к млекопитающим можно говорить не о резистентности к инсулину, но о большей или меньшей чувствительности к нему. Реактивность по отношению к инсулину в своей степени меняется от ряда условий, т. е. от состояния.

данного организма в данное время. Так, реактивность к инсулину меняется во время инфекционных заболеваний.

С точки зрения патогенеза сахарного диабета, большой интерес представляют собой случаи слабой реактивности к инсулину, наблюдаемой у некоторых больных. После введения в практику инсулина довольно скоро обнаружилось, что инсулинизация вызывает реакцию разной интенсивности не только у отдельных больных, но и у одного и того же больного в разное время. Эта разница в реакции дала повод Faltz раздифференцировать даже две формы диабета—инсулиночувствительный диабет, свойственный преимущественно юношескому возрасту, и инсулинорезистентный диабет, свойственный преимущественно пожилому возрасту. В литературе описано немало случаев диабета, когда больному приходится вводить чрезвычайные количества инсулина в борьбе с диабетическими явлениями. Например, Wiener был принужден одному больному в коматозном состоянии за сутки дать 3250 единиц инсулина—больше никогда не вводилось человеку. Gloss в борьбе с кетозом вводил больному по 2360—2795 единиц инсулина. Glen и Eaton давали больному ежедневно в течение 37 дней 900—1059 единиц инсулина. Интересно, что, несмотря на такие чрезвычайные количества, Glen'у и Eaton'у не удалось справиться с гипергликемией и гликозурией. Marble описал больного диабетом с ревматоидным артритом, у которого суточная потребность в инсулине равнялась 240—675 единиц. Schloss наблюдал больную с гипергликемией 892 мг/100, которой, в виду надвигающейся комы, пришлось в течение суток ввести 1630 единиц инсулина. Между тем потребность в инсулине для здорового человека соответствует 200—300 единиц в день, как об этом можно приблизительно судить на основании расчета потребности инсулина для депанкреатизированного животного (Root). Может показаться странным, почему же диабетикам, у которых всегда сохраняется хотя бы незначительная выработка собственного инсулина, оказываются нужными такие большие количества инсулина. Точно ли в этих случаях заболевание было обусловлено недостаточностью поджелудочной железы? Исключительная роль поджелудочной железы в происхождении сахарного диабета кажется еще более сомнительной после указания на безуспешность инсулинизации при некоторых заболеваниях печени, особенно при гемохроматозе. Например, Root был принужден одному диабетiku, больному гемохроматозом, давать по 1680 единиц инсулина, и все-таки больной погиб. Wood и Fitz-Hugh наблюдали случай гемохроматоза с гликемией 200 мг/100, несмотря на ежедневное введение 175 единиц инсулина. Плохо поддается инсулинизации бронзовый диабет. Подобные случаи наводят на мысль, что вряд ли

дело заключается в недостаточности поджелудочной железы. Для субституции не только в недостаточной мере функционирующей поджелудочной железы, но и отсутствующей поджелудочной железы не надо таких больших количеств инсулина. Вероятно, таким больным недостает не инсулина, а чего-то другого, чего инсулин не замещает и что не может быть компенсировано никакими количествами инсулина. Не правильнее ли было бы различать не инсулиночувствительные и инсулинорезистентные формы панкреатического диабета, но диабеты патогенетически разного характера—панкреатический, надпочечниковый (см. главу о надпочечниках), печеночный, может быть, нервный? Панкреатический диабет должен быть всегда инсулиночувствительным. В случаях же инсулинорезистентного диабета надо искать другой причины нарушения обмена.

Инсулиновая интоксикация. Инсулин при неосторожном и избыточном применении его вызывает интоксикацию, сопровождающую и осложняющую физиологическую гипогликемическую реакцию на него. Сосуществование инсулиновой гипогликемии и инсулиновой интоксикации послужило поводом признания причинной зависимости между этими двумя явлениями. Инсулиновая интоксикация часто описывается как „гипогликемическая кома“ или „гипогликемический криз“, или „гипогликемический шок“. В 1923 г. эту интоксикацию MacLeod описывал как состояние, наступающее у кролика при понижении концентрации сахара в крови до $0,045\%$, выражающееся бурными судорогами, асфиксией, гипотермией. Кровь в артериях приобретает венозный характер и перестает свертываться. После смерти очень быстро наступает окоченение мышц. У мышей при комнатной температуре интоксикация выражается только адинамией и гипотермией, при внешней температуре 28° —судорогами (Krogh). У человека инсулинизация с понижением концентрации сахара в крови до $75\text{ мг}\%$ сопровождается чувством усталости, дурноты и настойчивого голода. При дальнейшем понижении гликемии наступают вазомоторные расстройства, прострация, состояние психической спутанности, кома с потерей рефлексов. Состояние это было названо „глюкаторнией“ (Banting, Campbell, Fletscher). Wilder даже дифференцировал три группы „гипогликемических явлений“: церебральные, вегетативные и психические. Инсулиновая шоковая терапия, введенная Sachel'ем в лечение шизофрении, позволяет детально проследить зависимость шока от гипогликемии. Идея о связи шокового состояния и инсулиновой интоксикации с гипогликемией укрепляется наблюдением над хорошим терапевтическим действием при таком состоянии приема внутрь или парентерального введения сахара. Однако, с точкой зрения

на гипогликемию как на причину шокового состояния нельзя согласиться. Во-первых, проявление инсулиновой интоксикации начинается нередко при умеренной гипогликемии, почти без всякой гипогликемии, когда в крови содержатся 70—75 мг⁰/₁₀₀ сахара, т. е. при гликемии почти нормальной, во всяком случае близкой к нормальной, утренней гликемии. Во-вторых, в ряде случаев явления интоксикации продолжают нарастать, когда гипогликемия уже выравнивается. В-третьих, значительно более глубокие гипогликемии, но вызванные не искусственной инсулинизацией, проходят без всяких „гипогликемических симптомов“. Таковы алиментарная гипогликемия и гипогликемия, вызванная кортикалином. Зависит ли инсулиновая интоксикация от побочного действия инсулина или от введения вместе с инсулином примесей, от которых пока с трудом освобождаются инсулиновые препараты, — пока не будет получен синтетический, химически чистый гормон, решить трудно. Во всяком случае, с уверенностью можно сказать, что, чем больше совершенствуется техника получения и очистки инсулина, тем реже наблюдаются случаи „гипогликемического шока“, несмотря на то, что инсулин твердо сохраняет свою позицию гипогликемизирующего гормона.

Против значения гипогликемии в патогенезе инсулинового отравления говорят и наблюдения над благоприятным влиянием на отравленных не только сахара, но и других средств — кофеина, адреналина, белковых соединений. Решительно против гипогликемического происхождения „гипогликемического состояния“ говорят случаи выравнивания интоксикации без выравнивания гипогликемии. Спасая позиции, Orpenheimer высказывает предположение, что шок зависит не от глубины гипогликемии, а от скорости ее развития. Однако, наблюдение над инсулиновой комой, вызванной нарочно для лечения шизофреников, заставляет отказаться и от этой поправки. Шоковые явления наступают у отдельных больных при разном уровне сахара в крови — от 75 до 25 мг⁰/₁₀₀. Между сахарной кривой и наступлением и течением шока никакой связи установить не удастся. Нередко больные, которых по рисунку алиментарной сахарной кривой надо было бы отнести к типу адреналиночувствительному или к типу инсулиночувствительному, инсулиновую кому проделывают одинаково и от одинаковых доз инсулина (Horanyi, Hecht, László, Szatmári).

У людей с низкой утренней гликемией наблюдаются иногда довольно тягостные субъективные явления слабости и дурноты, которые тоже пытались объяснить низким содержанием сахара в крови. Однако, симптомы, на которые жалуются гипогликемические субъекты, совершенно не пропорциональны

степени гипогликемии. Правда, неприятные ощущения исчезают от приема незначительного количества сладкого. Гипогликемия в таких условиях выравнивается на очень короткий срок, потом снова возвращается. Несмотря на возвращение гипогликемии, неприятности, якобы ею причиняемые, уже не возвращаются (Schmolka, Peterman).

Инсулиновая интоксикация у отдельных видов животных наступает от разных доз инсулина. Свинки к инсулиновому отравлению значительно менее чувствительны, чем крысы и кролики. Голуби резистентнее, чем мыши. 50 единиц инсулина вызывают у голубя падение температуры с $39,7^{\circ}$ до $37,7^{\circ}$, тогда как значительно меньшее количество инсулина (при расчете на единицу живого веса) у мыши вызывает падение температуры с $37,5^{\circ}$ до $22,8^{\circ}$. Особенно устойчивы к инсулину лягушки (Abderhalden, Wertheimer). Особенно чувствительны к инсулиновому отравлению депанкреатизированные животные. Степень понижения содержания сахара в крови при инсулинизации обычно у них больше, чем у того же животного до операции (Aubertin, Castagnou). Гипогликемическая реакция у депанкреатизированного животного обычно тем сильнее, чем выше была гликемия перед инсулинизацией. Частичная депанкреатизация усиливает гипогликемическую реакцию на инсулин только в том случае, когда депанкреатизация достаточна для проявления диабета. И в этих условиях изменение чувствительности к инсулину пропорционально степени диабетизации. Наиболее характерное проявление повышенной чувствительности к инсулину — удлинение периода понижения гликемии. Но, поскольку частичная депанкреатизация вызывает временный диабет, временным оказывается и изменение реактивности к инсулину (Aubertin, Lacoste, Saring, Castagnou).

Наоборот, гипергликемия, сопутствующая нефректомии или перевязке мочеточников, довольно резистентна к инсулину.

При разовом введении избыточного количества, как и при хронической перегрузке организма, инсулин оказывается далеко не индифферентным веществом. Особенно рискованно перегружать инсулином детей, у которых „симптомы гипогликемии“, т. е. симптомы инсулинового отравления наблюдаются несравненно чаще, чем у взрослых. Известны случаи даже смертельной интоксикации при неосторожном применении инсулина у человека.

У человека и у животного постоянным спутником инсулиновой интоксикации является гипотермия, развивающаяся без пропорциональности со степенью гипогликемии. Гипотермия при отравлении может наступить и при нормальной гликемии и при незначительном понижении содержания

сахара в крови. Гипотермия у отравленного инсулином животного долгое время сохраняется, несмотря на то, что гипогликемия выравнивается ввевным введением сахара (Dünner). Среди отдельных видов животных инсулиновая интоксикация, выражающаяся одышкой, цианозом, параличем, судорогами и, в конце концов, коматозным состоянием, наблюдается у кошек, свинок, баранов, лошадей, собак, крыс, мышей. Птицы не так легко подвергаются инсулиновому отравлению. Еще резистентнее холонокровные (Sordelli, Houssay, Mazzocco). Токсичность инсулина варьирует и среди отдельных препаратов его. Так, сухой препарат Shering'a вызывает судороги у мыши в количестве 0,0125—0,015 клинической единицы, инсулин Shering-Kahlbaum'a в дозе 0,012—0,0125 единицы, инсулин Welcome'a в дозе 0,01, инсулин Sandoz'a в дозе 0,025 (Horsters, Brugsch). У человека инсулиновая интоксикация, кроме упомянутых выше субъективных симптомов и гипотермии, выражается падением сосудистого тонуса, нарушением деятельности сердца.

Явления инсулинового отравления со стороны сердечно-сосудистой системы выражаются учащением сердечного ритма, повышением систолического давления при понижении диастолического, изменением электрокардиограмм. У верхушки сердца и на аорте появляется шум. Спазм венечных артерий от неумеренного применения инсулина может довести больного до стенокардического припадка (Соркин, Коган-Ясный). Электрокардиограмма на высоте отравления обнаруживает нарушение коронарного кровообращения. Это клиническое наблюдение подтверждено экспериментом (Hadon, Walthard). Иногда острое экспериментальное отравление инсулином сопровождается дегенерацией или даже омертвением мышечных волокон сердца. Кровь теряет способность свертываться. В крови в избытке накапливается молочная кислота. Диурез ограничивается до выраженной олигурии.

Наиболее чувствительна к токсичному влиянию инсулина центральная нервная система. Нервные явления доминируют в клинической и патологоанатомической картине отравления инсулином. Вся клиническая картина инсулинового отравления с судорогами, с повышением систолического давления, с саливацией, с потом, изменчивостью диаметра зрачка, с тахикардией свидетельствует о возбуждении анимальной и вегетативной нервной системы. Интракраниальное введение инсулина приводит животное в состояние смертельной комы (Федоров). Осциллографическое исследование головного мозга кошки, отравленной инсулином до судорог, выявило понижение активности, наступающее гораздо раньше, чем нарушение сердечной деятельности и падение кровяного давления. На основании

этих данных, Moruzzi высказал предположение о первичной депрессии мозговых центров в патогенезе инсулиновой интоксикации. У животных, погибших от отравления инсулином, в головном мозге обнаруживаются кровоизлияния и отек глии и осевых цилиндров. Если животное погибает не сразу, к этим изменениям в головном мозге присоединяются периваскулярная круглоклеточная инфильтрация, потом атрофия коры.

До 1936 г. явления инсулиновой интоксикации, как было сказано раньше, объяснялись гипогликемией. В 1936 г. Богомолец, возражая против роли гипогликемии в развитии так называемого „гипогликемического шока“, настаивал на значении инсулинового отравления мозга как причины тяжелого, иногда смертельного состояния отравленных инсулином животных. Проверка этой теории Комиссаренко привела его к признанию значения интоксикации центральной нервной системы. Комиссаренко пришел к таким выводам:

„Инсулиновые судороги и кома наступают в результате действия инсулина на головной мозг непосредственного, а может быть, рефлекторного. На высоте инсулиновой интоксикации уменьшается захват мозгом из крови сахара, и даже начинается поглощение из нее молочной кислоты (в норме мозг захватывает сахар интенсивнее покоящейся мышцы, а молочную кислоту он в небольшом количестве выделяет). Большие дозы инсулина приводят к угнетению окислительно-восстановительных процессов в мозговых клетках. При инкубации *in vitro* мозговой ткани, изолированной от гиперинсулинизированных животных, молочная кислота накапливается в большем количестве, чем в мозговой ткани контрольных животных. Прирост молочной кислоты при этом обусловлен, вероятно, относительно большей интенсивностью процессов расщепления в результате угнетения дыхательной способности мозговой ткани (аналогия с реакцией Pasteur'a). Клетки головного мозга гиперинсулинизированных животных, находясь в состоянии гипоксии, в значительной степени теряют способность воспринимать из крови кислород и использовать его для процессов окисления“. „Предварительная многократная тироксинизация (большими дозами) животных предупреждает возникновение инсулиновых судорог, вероятно, в результате усиления окислительных процессов в головном мозге. После введения глюкозы на высоте инсулиновой интоксикации увеличивается захват мозгом из крови сахара, что, вероятно, оживляет ферментативно-окислительные процессы. Вследствие этого нормализуются процессы окисления углеводов в мозговой ткани, уменьшается раздражение клеток мозга и прекращаются судороги. В основе инсулиновых судорог и комы

лежат как уменьшение потребления мозгом из крови сахара, так и гипоксия клеточных элементов мозговой ткани. Уменьшение захвата мозгом сахара сопровождается и уменьшением поглощения им кислорода".

Таким образом, ясно, что инсулин, применяемый в избыточном количестве, вызывает тяжелое иногда смертельное отравление, действуя вредно, в первую очередь, на центральную нервную систему.

Случаи сенсibilизации инсулином или, быть может, инсулиновыми препаратами нередки. У человека такая сенсibilизация выражается уртикарной, псевдофлегмоной, инфильтрацией, отеком и зудом на месте введения. Campbell описывает анафилактические явления, вызванные инсулином освобожденным от белка. Однако, такое сообщение вызывает сомнение, потому что сам инсулин представляет собой или белковое или близкое к белковому соединение. Сыворотка человека, чувствительного к инсулину, сенсibilизирует к инсулину морскую свинку (Raynaud, Lacroix). Во время инсулинизации внутрикожное введение инсулина дает положительную местную реакцию (Tuft). После предварительной сенсibilизации инсулин вызывает у свинки анафилактический шок, правда, менее постоянный и менее тяжелый, чем шок вызываемый повторным введением чужеродной сыворотки или панкреатической эмульсии. Сенсibilизация чужеродной сывороткой или панкреатической взвесью не дает шока при разрешающей инъекции инсулином. И наоборот, сенсibilизация инсулином не делает свинку более чувствительной к крови, ни к панкреатической эмульсии (Barral, Roux). На основании исследований сенсibilизации к инсулину, Scarparelli допускает гаптенную природу инсулина. Изолированная матка не реагирует на инсулин. Но после подготовки инсулином, комбинированным с сывороткой, матка оказывается сенсibilизированной уже к одному инсулину, без сыворотки. Однако, по мере получения все более чистых препаратов инсулина, все реже выявляются случаи идиосинкразии и сенсibilизации к инсулину. В условиях инсулинизации до состояния на границе с интоксикацией животное проявляет большую чувствительность к отравлению спиртом и кураре (Koref, Mautner).

Хроническая интоксикация инсулином. Повторное ввение введение инсулина здоровым кроликам при достаточных длительности и интенсивности инсулинизации приводит животное в состояние тяжелой кахексии, заканчивающейся смертью (Chevillot, Hermann, Hennequin, Lamert). Hédou приводит случай, где собака, депанкреатизированная и постоянно инсулинизированная, прожила 57 месяцев, потом погибла от кишечного кровотечения. На вскрытии печень

оказалась свободной от гликогена, но свободной и от жирового перерождения. В железах внутренней секреции—ничего особенного, кроме некоторого разрастания периваскулярной соединительной ткани. В почках были обнаружены сильный склероз и жирная дегенерация эпителия. Автор этого сообщения указывает, как на возможную причину уремического состояния и смерти, на хроническое отравление инсулином.

Хроническое отравление инсулином более демонстративно у собак, чем у кроликов или у свинок.

В клинической картине хронического отравления инсулином на первый план выступают мозговые явления в виде тонических и клонических судорог, в виде припадков, весьма напоминающих припадки Jackson'овской эпилепсии у человека. Рефлекторная возбудимость повышена. Движения плохо координированы, иногда ясно атактичны. Животное теряет сообразительность и ориентацию, впадает в идиотическое состояние. Через два месяца упорной гиперинсулинизации животное впадает в бессознательное состояние при глубоком дыхании и при нормальной гликемии. На вскрытии мозг оказывается набухшим. Местами в ганглиозных клетках и в мякотных оболочках—дегенерация. Особенно выражены изменения в сосудах мозга в виде эндартериита, весьма похожего на эндартериит при геморрагическом полиэнцефалите Wernicke, с пролиферацией и с новообразованием капилляров. Капилляры расширены. Часто встречаются капиллярные стазы и капиллярные кровоизлияния. Значительным изменениям подвергается нервный аппарат глаза в виде кровоизлияния в сетчатку, застойного соска, атрофии зрительного нерва. Глия зрительного аппарата проявляет признаки ксанодендроза. Печень оплотнена и свободна от гликогена. Желчные ходы в высокой степени перерождены жирно. Несмотря на такие изменения в структуре, избытка желчных пигментов, уробилина и уробилиногена в моче нет. Лимфатические узлы увеличены. Клетки их раздвинуты отеком жидкостью. В мышцах остается очень мало гликогена (Dünner, Ostertag, Thannhauser). Несмертельная инсулиновая интоксикация нередко сопровождается кровоизлияниями в мозг и в легкое (Ehrmann, Jakoby).

У человека инсулин при длительном лечении диабета в дозах, применяемых в опытах с хроническим отравлением, конечно, не применяется. Но и от терапевтических доз у детей, вообще весьма чувствительных к инсулиновому отравлению, иногда наступает сумеречное состояние, напоминающее состояние после эпилептического припадка (Priesel, Wagner). Wilder наблюдал у мальчика инсулиновое отравление, выражавшееся потерей ориентации и спутанностью. Это состояние

длилось около шести недель. Allan, Boston, Crommelin, Portland наблюдали у девочки 6 лет от инсулинизации судороги, сменившиеся коматозным состоянием, с дальнейшим наступлением эпилептоидного состояния и парциальной афазии.

Применение больших доз инсулина у человека допустимо только при коме, когда такая героическая инсулинизация, несмотря на риск инсулинового отравления, является единственной мерой, которой еще можно вывести больного из коматозного состояния. Но бывают случаи, когда кома проходит, больной пробуждается и как будто приходит в относительно приличное состояние—и вдруг умирает несколько дней спустя. В двух случаях Wohlwill'a у двух диабетиков, погибших при мозговых явлениях после энергичной инсулинизации, в мозге были обнаружены изменения, похожие на изменения при тяжелой форме болезни Nissle'я: амeboидоз глии и дегенерация осевого цилиндра. В противоположность экспериментальному отравлению, в печени этих умерших оказалось порядочное количество гликогена.

После предложения Sackel'я лечить шизофрению большими дозами инсулина с расчетом на острое инсулиновое отравление, описаны случаи весьма неприятного последствия такого лечения. Так, описаны случаи длительного слабоумия от злоупотребления инсулином, случаи идиотизма, развившегося после неосторожного применения лечения инсулиновым коллапсом. Sackel предложил инсулиновое отравление даже для лечения морфинизма. Однако, это предложение было встречено клиницистами скептически. Wilder такое лечение назвал „опасной процедурой“.

Инсулин токсически действует на сердце. Инсулинизация нередко сопровождается патологическими изменениями в электрокардиограмме (Haunal, Mayeda, Inouye). Кардиоваскулярные нарушения, наблюдаемые нередко после введения больших доз инсулина, объясняются токсическим воздействием на венечные сосуды или на сердечную мышцу. Однако, изолированные коронарные сосуды, колечки из венечной артерии не реагируют на присутствие инсулина в изоляционной среде. Если инсулин скombинирован в изоляционной среде с ацетилхолином, вырезанные сосуды реагируют только на ацетилхолин, независимо от присутствия инсулина (Bartschi).

Особенной осторожности требует инсулинизация туберкулезных больных. У туберкулезных инсулин, благодаря его белковой природе или белковым примесям к инсулиновым препаратам, может вызвать гнездную и общую активацию, как туберкулин. Такие осложнения при инсулинизации наблюдали Dünner и Dohrn. Резкую и атипическую реакцию на инсулин дают нередко аддисоники, вообще необыкновенно чувстви-

ные ко всяким токсическим влияниям (Labbé, Escalier, Uhry). У эпилептиков введение инсулина часто вызывает настоящий или неполный припадок эпилепсии. Это проявление особой чувствительности к инсулину не связано с гипогликемической реакцией, так как гликемическая кривая у инсулинизируемых эпилептиков ничем особенным не отличается от обычной инсулиновой сахарной кривой (Baudouin, Azérad, Lewine). Вероятно, что, подобно тому, как чрезмерная инсулинизация уменьшает сопротивляемость против различных отравляющих веществ, так и различные отравляющие вещества облегчают наступление инсулиновой интоксикации. Например, спартеин, не влияя на гипогликемическую реакцию на инсулин, ускоряет наступление инсулиновых судорог (Hafard, Beaufils, Larde).

Одной из причин токсичности панкреатических препаратов является гемолитическое их свойство. Растворяют красные кровяные тельца экстракты поджелудочной железы человека, крупного рогатого скота, лошади, барана, собаки, курицы, голубя. Экстракты многих органов проявляют гемолитическое свойство. Но в поджелудочной железе это свойство выражено особенно сильно. Растворяются под влиянием панкреатического экстракта не только чужеродные эритроциты, но даже эритроциты того же вида животного. Через свечу L3 гемолизирующий фактор не проходит, в эфир и в ацетон—переходит частично (Dujarric de la Rivière, Kassovitch).

Гиперинсулинизм. Гиперинсулинизм как состояние, обусловленное временным избытком панкреатического гормона в организме, обрисован еще в 1922 г. (Banting, Best, Collip, MacLeod, Noble). Rosenberg определяет гиперинсулинизм как реакцию организма, выражающуюся первичным или вторичным, абсолютным или относительным перевесом панкреатического гормона над прочими гормонами. В картине искусственно вызванного острого гиперинсулинизма некоторые явления, как дрожь, сердцебиение, беспокойство, определяются реактивной гиперпродукцией адреналина. Наклонность к гиперинсулинизму или повышенная чувствительность к токсическому действию инсулина свойственны людям с неустойчивой вегетативной нервной системой. В такой форме наклонность к гиперинсулинизму увеличивается при голодании, при истощении различного происхождения, при сердечной декомпенсации. У грызунов наклонность к инсулиновой интоксикации повышается при перегревании (Lesser, Laqueur, MacLeod, Widmark), при щелочной диете (Meyer). Помимо введения инсулина, экспериментальный временный гиперинсулинизм можно вызвать перевязкой панкреатического протока и иррадиацией поджелудочной железы. У человека явления гиперинсулинизма возможны при опухолях поджелудочной железы или при

раздражении железы камнями (Wolf, Tietze). В редких случаях раздражение островковой части поджелудочной железы возникает при инфекциях—при туберкулезе, при гнойном плеврите (Rosenberg), при пнеймонии (Umber).

Спонтанный или идиопатический гиперинсулинизм проявляется перманентной или перемежающейся гипогликемией, особенно обостряющейся после сахарной еды или после мышечной работы. Состояние гиперинсулинизма обостряется при некоторых истощающих состояниях, как лактация, неполное голодание, расстройства кишечника. Случаи злокачественных опухолей островковой ткани поджелудочной железы с клиническими явлениями гиперинсулинизма редки. Гиперинсулинизм при раке поджелудочной железы с инсулиносодержащими метастазами в печени описан Wilder'ом, Allan'ом, Powers'ом, Robertson'ом, Howland'ом, Campbell'ем, Maltby, Corr'ом, Parker'ом, Fischer'ом, Thalheimer'ом, Massa, Murphy. Гиперинсулинизм—частый спутник доброкачественного новообразования поджелудочной железы (MacCollum, Norris, Cushing, Frank). Во многих случаях доброкачественные опухоли поджелудочной железы сопровождаются ожирением, развивающимся в результате усиления ассимиляторных и синтетических процессов от избытка инсулина.

Однако, в ряде случаев гиперинсулинизм развивается без опухолевого поражения поджелудочной железы в результате первичной гиперфункции островковой ткани. Таков патогенез гиперпанкреатической формы ожирения—ожирения с нормальным или несколько усиленным основным обменом, с хорошим соматическим и психическим тонусом, ожирения людей с большим аппетитом (Богомолец).

Как и отравление экзогенным инсулином, спонтанные инсулиновые кризы сопровождаются нарушением психики с потерей ориентации и вменяемости, с немотивированными действиями (Laroche, Leboudry, Boussiere), с истеро-эпилептическими припадками (Roth). Особенно часто гиперинсулинизм проявляется нервно-психическими симптомами у детей. Гиперинсулинизм сопровождает нередко панкреатит (Froisier, Casaubon), простую гиперплазию инсулярной ткани (Phillips, MacClenahan, Norris). Гиперинсулинизм наблюдается у детей, рожденных диабетической матерью (Gray, Feenster, Dubreuilh, Andrerodias, Pende). Временные явления гиперинсулинизма сопровождают различные состояния, связанные с приростом веса тела—период выздоровления после острого инфекционного заболевания, экзогенное ожирение, вызываемое искусственным откармливанием, прогрессирующее гипоталамическое ожирение (Falta). Вероятно, что гиперинсулинизм в этих условиях не случайный спутник, но один из факторов ожире-

ния как фактор, способствующий ассимиляторному направлению обмена. Временный гиперинсулинизм развивается у здорового человека и у здорового животного при ассимиляции углеводной пищи. Поэтому понятно, что ограничение углеводов в пище является фактором, препятствующим ожирению, не только потому, что с ограничением углеводов исключается легко усвояемый нутритивный материал, но и потому, что ограничение углеводов уменьшает образование инсулина. Наоборот, углеводная пища особенно удобна для откармливания не только потому, что она пригодна для синтеза и образования нутритивных резервов, но и потому, что углеводная пища стимулирует продукцию инсулина. Искусственная осторожная инсулинизация не без успеха применяется как утучняющее лечение. Особенно успешно инсулиновое лечение в случаях худобы, относящейся к астеническому, по терминологии Falta, типу, т. е. в случаях худобы, обусловленной плохим аппетитом, вялым обменом, плохой ассимиляцией. Наоборот, худоба эргетического типа, т. е. худоба при повышенном обмене и при удовлетворительном усвоении, как и худоба, сопровождающая лихорадочные и токсико-инфекционные состояния и вегетативно-нервные заболевания, инсулиновой терапии поддается плохо (Högler).

Показателем реактивного гиперинсулинизма считаются алиментарная гипогликемия и разница в концентрации сахара в венозной и артериальной крови. В случаях прогрессирующего ожирения алиментарная гипогликемия достигает большей глубины, чем у людей нормально упитанных и ожирелых в статическом состоянии. Глубокая алиментарная гипогликемия сопровождается особенно подчеркнутой разницей концентрации сахара в артериальной и в венозной крови, т. е. особенно энергичным захватом кровяного сахара тканями. Эти данные подтверждают предположение, высказанное Богомольцем и Falta, о существовании гиперинсулярной или гиперпанкреатической формы ожирения.

В ряде случаев причиной гиперинсулинизма бывает опухоль островковой ткани. После описания больного аденомой инсулярной ткани с явлениями гиперинсулинизма или дзинсулинизма, опубликованного в 1929 г. (Howland), последовал ряд подобных сообщений. Так, Fentz собрал в литературе 96 случаев опухолей поджелудочной железы, Meyer, Amtman, Perlman—71 случай, из которых в 20 случаях опухоль была злокачественной. Wilder описал случай злокачественной аденомы островковой ткани с метастазами в печени. Гипогликемия в этом случае была первым симптомом, обратившим внимание больного. Thalheimer и Murphy наблюдали случай гиперинсулинизма, где на вскрытии оказался рак инсулярной

ткани. Browning наблюдал больного раком поджелудочной железы с метастазами в печени и в лимфатических узлах. Клинически опухоль выражалась явлениями гиперинсулинизма.

Механизм действия инсулина. Теорий, пытающихся объяснить механизм действия инсулина, много, и эта множественность свидетельствует о том, что механизм действия его неясен. Теория образования при участии инсулина активной или усвояемой формы сахара исходит из следующих наблюдений. В фильтрате крови здорового субъекта содержится сахар, количественное определение которого поляриметрическим способом дает показания на 30% низшие, чем следовало бы ожидать на основании показаний редуцирующей способности. В фильтрате крови от диабетического субъекта этого расхождения показаний ротационной и редуцирующей способности нет или оно есть, но значительно уступает расхождению, наблюдаемому в нормальной крови, и не превосходит 5—8%. Инсулинизация диабетика доводит расхождение в показаниях ротационной и редуцирующей способности кровяного сахара до 25—30% (Thomas). На основании этой разницы в свойствах сахара крови у здорового субъекта и у диабетика, возникла теория о значении инсулина как фактора, способствующего превращению пищевого сахара в реактивную форму—в γ -глюкозу, или в неоглюкозу, или в эноловую форму сахара (о реактивных формах сахара см. углеводный обмен).

Вторая теория механизма действия инсулина заключается в том, что инсулину приписывается значение фактора, блокирующего образование сахара из несахарных соединений. В условиях нормального обмена энергия синтеза гликогена соответствует энергии его расходования. При обычном смешанном питании синтез гликогена идет за счет всасывающихся пищевых продуктов, в условиях голодания—за счет жира, может быть, и белка. Гликоген не вполне соответствует представлению о резервных веществах. Он слишком доступен для мобилизации и утилизации. Он обеспечивает организм химической энергией слишком на короткое время. Настоящий резерв—это жир. Гликоген представляет собой как бы интермедиарный продукт между жиром и сахаром. Согласно этой теории, роль инсулина заключается в способствовании образованию жира из углеводного материала и в препятствовании превращению жира в углевод (Laufenberger). Эта теория, которая была высказана еще в 1914 г., шла в то время в разрез со всеми высказываемыми раньше теориями механизма действия панкреатического гормона. В дискуссии на Эдинбургском конгрессе, выступая против MacLeod'a и Straub'a, Laufenberger не ставил вопроса так, как его ста-

вили противники: „что происходит с сахаром под влиянием инсулина?“, но: „почему не образуется сахар под влиянием инсулина?“. Этот оборот проблемы и предположительное решение ее согласуется с теорией Geelmuyden'a о сущности панкреатического диабета как о нарушении обмена в форме безудержного, нерационального и токсического образования сахара путем расщепления и перестройки всевозможных нутритивных веществ. MacLeod объяснял гипогликемизирующее действие инсулина стимуляцией захвата и потребления сахара клетками. Если это правильно, то должен быть период в реакции на инсулин, когда общее количество сахара в тканях увеличивается. Инсулин способствует элиминации из крови не только глюкозы, но и попавшей в кровь галактозы, хотя элиминация галактозы совершается значительно медленнее (Wierzuchowski, Pollak, Fehér). Испытание судьбы галактозы, введенной в кровь в условиях инсулинизации, показало, что, независимо от инсулинизации, 50% введенной галактозы теряются почками. Остальные 50% распределяются по тканям приблизительно в тех же отношениях, что и глюкоза. Как глюкозы больше в сердце и в диафрагме, чем в скелетной мышце (Cori), так и галактоза концентрируется в большей степени в сердце и в диафрагме, чем в скелетной мышце. При инсулинизации фиксация галактозы сердцем и диафрагмой ускоряется, фиксация скелетными мышцами и другими тканями не меняется. Нередко с ускорением элиминации галактозы из крови количество этого сахара под влиянием инсулина уменьшается в печени, в легком и в сердце (Pollak, Fehér). Таким образом, цитированные данные показывают, что инсулин способствует и фиксации сахара клетками и утилизации его в клетках.

Главной ареной деятельности инсулина согласно считается скелетная мускулатура. Однако, это не исключает возможности влияния инсулина и на остальные органы. По крайней мере, испытание дыхания изолированных печени, легкого, селезенки, кишки, сердца, мышцы показало, что в присутствии инсулина захват кислорода тканями значительно увеличивается, и дыхательный коэффициент приближается к единице (Buchner, Grafe).

Теория активации инсулином фосфатезы указывает на правильный факт, но не объясняет всего действия инсулина. Вероятно, эта активация есть. Но вряд ли она играет существенную роль, и вряд ли ею исчерпывается сложное и многообразное действие инсулина.

То же приходится сказать и о теории изменения под влиянием инсулина проницаемости клеточных мембран для сахара. Вероятно, инсулин, изменяя энергию захвата сахара клетками,

изменяет и проницаемость клеточной поверхности. Но вряд ли этим ограничивается его биологическое значение.

К сожалению, исследования механизма действия инсулина концентрируются почти исключительно на участии его в судьбе сахара в организме. Данных о значении инсулина в обмене жира и белка очень мало, несмотря на то, что нарушение образования инсулина несомненно отражается на всем обмене всего организма. Теории механизма действия инсулина, которая объясняла бы наиболее существенное и характерное в картине гормональной панкреатической недостаточности—избыточную нецелесообразную продукцию сахара и состояние общей дизокидации—такой теории как будто нет.

Регуляция выработки инсулина. Роль нервной системы. Секреторным нервом для поджелудочной железы большинством исследователей признается блуждающий нерв. Раздражение с мозга, вызываемое гипергликемической кровью, с центра поджелудочной железы передается по блуждающему нерву (La Barre, Destrée). Сложная постановка опыта с соединением путем сосудистого анастомоза трех животных приводит к выводу о возможности нервной регуляции секреции инсулина через центры головного мозга. Эта постановка заключается в следующем: кровь от диабетической собаки отводится в сонную артерию другой собаки, голова которой сообщается с туловищем только блуждающими нервами. Периферическая кровь этой второй собаки отводится в сосуды туловища третьей собаки для испытания в этой крови содержания инсулина. У третьей собаки от вливания крови в описанных условиях наступает гипогликемия, достигающая максимальной глубины в течение 2—3 часов. Если всю постановку повторить аналогично, но только кровь диабетической собаки, промывающую голову, заменить обыкновенной кровью, у третьей собаки гипогликемия не наступает. Таким образом, гипогликемическая реакция у третьей собаки наступает вследствие переливания ей гиперинсулинемической крови, которая стала гиперинсулинемической вследствие раздражения центров головного мозга гипергликемической кровью (La Barre). Конечно, признание центрально-нервной регуляции секреторной активности поджелудочной железы не исключает признания и гуморальной регуляции, существование которой не отрицает и сам автор этого сложного и эффектного опыта. Наоборот, промывание головы, сообщенной с туловищем только блуждающими нервами, гипогликемической кровью задерживает выделение инсулина, как показали опыты с сосудистым анастомозом и с отведением крови панкреатических вен животному с нормальным составом крови и с нетронутой нервной системой (La Barre, Destrée). Декапитация (Leschke), перерезка продол-

говатого мозга и перерезка стволов блуждающего нерва ограничивают выработку инсулина (La Barre). Кровь, отходящая от поджелудочной железы такого животного, перелитая диабетическому животному, вызывает меньшую гипогликемию, чем кровь, перелитая от здорового животного с нетронутой нервной системой. Термическое раздражение нервных центров согреванием сонных артерий вызывает у животного гипогликемию. Реакции нет после перерезки блуждающих нервов (Geiger).

Однако, и теория автономнонервной регуляции и сами данные французских авторов подверглись критике, потому что проверка этих опытов не всегда давала сходный результат. Возражение против нервной регуляции внутрисекреторной деятельности поджелудочной железы с указанием на сохранение функции в трансплантированной железе, т. е. в железе, лишенной нервных связей с организмом, не так уж существенно. Теория нервной регуляции отнюдь не пытается зачеркнуть всю гуморальную регуляцию и реактивность поджелудочной железы к изменениям состава среды. Эта теория указывает на автономную иннервацию только как на один из факторов регуляции. Проверка значения блуждающего нерва показала, что перерезка его лишает поджелудочную железу способности к регуляции гликемии у кошки и у кролика, но не лишает ее этой способности у собаки (Hoet). Однако, дальше оказалось, что такая перерезка не лишает поджелудочную железу способности к регуляции гликемии и у кошки (Colwell). После перерезки блуждающего нерва, через некоторый промежуток времени толерантность к углеводам увеличивается (Clark, Guigley, Houssay, Lewis, Foglia). У кошек с денервированной поджелудочной железой гипергликемия от введенного введения сахара ликвидируется в более короткий срок и сменяется более глубокой гипогликемией, чем у кошек с сохранением панкреатической иннервации (Gayet, Guillaumie). Таким образом, создается впечатление, что, если парасимпатическая нервная система и играет какую-нибудь роль в секреторной деятельности поджелудочной железы, то скорее роль фактора торможения. Повторяя опыты Zunz'a и La Barre'a с раздражением периферических концов перерезанных блуждающих нервов и с промыванием изолированной головы гипергликемической кровью, Gayet и Guillaumie не получили понижения концентрации сахара в крови у животного, которому была перелита кровь, отходящая от поджелудочной железы первого животного, т. е. не получили стимуляции секреторной активности поджелудочной железы. Так же отрицательным оказался результат промывания головы сахарным раствором: кровь, отходящая от поджелудочной железы, в этих условиях не обогащалась инсулином. Защищая

свои позиции, La Barre в сотрудничестве с Веселовской еще раз получил и описал гипогликемическую реакцию у кошки в ответ на раздражение правого блуждающего нерва. Для чистоты опыта у кошки предварительно были удалены надпочечники и перерезаны ветки блуждающего нерва к печени. Вывод La Barre'a сохраняется им: блуждающий нерв есть секреторный нерв для поджелудочной железы. Однако, полемика на этом не прекратилась. Само по себе удаление надпочечников и перерезка печеночных ветвей блуждающего нерва и без раздражения панкреатических приводов блуждающего нерва вызывают прогрессирующую гипогликемию. Раздражение панкреатических ветвей блуждающего нерва к этой гипогликемии ничего не прибавляет. Если же предварительные операции производились постепенно и осторожно, если они сами еще не успели вызвать гипогликемию, то и раздражение блуждающего нерва вызывает понижение концентрации сахара в крови слабо и не постоянно (Etcheverry).

Попытка связать инсулиновую секрецию с вегетативной иннервацией у человека, испытание этой связи фармакологическим путем дали неясный результат. Осторожная атропинизация с введением 0,1—0,2 мг атропина вызывает повышение содержания сахара в крови на 25—52%. Таким образом, фармакологическое угнетение парасимпатической нервной системы как будто приводит к недостатку инсулина, к угнетению островкового аппарата. Но неожиданно большие дозы атропина—0,5—1,5 мг,—которые должны были бы парализовать парасимпатическую нервную систему, вызывают понижение содержания сахара в крови на 15—39%. У диабетиков изменения концентрации сахара в крови не наступает ни от малых, ни от больших доз атропина (Stoicescu, Beranger).

Вряд ли инсулин оказывает какое-нибудь действие на парасимпатические центры. Двусторонняя перерезка блуждающего нерва на шее, в грудной полости и в брюшной полости не отражается на реакции кроликов на инсулинизацию. Но после двусторонней перерезки чревных нервов гипогликемическая реакция на инсулин усиливается. Автор этих опытов (Hurinowicz) видит в них доказательство тормозящего влияния симпатической нервной системы на инсулиновое воздействие: гипогликемия усиливается вследствие выпадения этого физиологического тормоза. Однако, более вероятным кажется, что с исключением симпатической иннервации выпадает не тормозящий реакцию на инсулин фактор, но фактор, способствующий гипергликемическому состоянию и действующий независимо от инсулина. Симпатическая денервация поджелудочной железы вызывает стойкую гипогликемию, которая устанавливается после недолгого периода неопределенной гликемии. Эта стойкая

гипогликемия свидетельствует об усилении продукции инсулина вследствие устранения симпатической иннервации (Sengdrail, Cahuzac). Эти данные не позволяют, однако, решить, является ли симпатическая иннервация агентом, тормозящим инсулиновую секрецию, или гиперфункция поджелудочной железы после десимпатизации наступает в результате сосудистого эффекта, в результате стойкой гиперемии железы.

Существование нервно-травматического диабета у человека в последнее время стало вопросом дискуссионным. Роль травмы черепа в патогенезе клинического диабета отстаивается особенно настойчиво итальянскими и французскими авторами. Клинические данные о диабете нервно-травматического происхождения собраны Falta, экспериментальные — Biedl'ем.

Правда, отдельные симптомы диабета сопровождают нередко опухоли гипофиза с высоким внутричерепным давлением. Случайные гликозурии нервного происхождения в редких случаях приобретают стойкий характер и сочетаются с другими симптомами диабета. Известны случаи ренального диабета энцефалитического и постэнцефалитического происхождения. Однако, эти случаи представляют собой скорее явления раздражения почечного центра, чем настоящий диабет (Umber). Для настоящего панкреатического диабета нервно-травматического происхождения характерна рефрактерность к инсулину. Kretschmer описывает три случая такого диабета. Один больной за 4 года до заболевания подвергся перелому основания черепа с сотрясением и контузией мозга. Второй заболел диабетом после удара по голове подковой. Третий больной — ребенок, получивший ушиб головы с сотрясением мозга.

Внутренняя и внешняя секреция поджелудочной железы изменяется одновременно. Введение соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку, наряду со стимуляцией выделения панкреатического сока, вызывает гипогликемию (Freund, Sadi-Nazim). Введенное введение собаке сыворотки крови, полученной из панкреатической вены после введения секретина, вызывает одновременное усиление выделения и панкреатического сока и инсулина. Кровь панкреатической вены вызывает более глубокую гипогликемию, если эта кровь берется после введения в двенадцатиперстную кишку соляной кислоты, т. е. после искусственного усиления внешней секреции поджелудочной железы (Gley, Hazard). Таким образом, внутренняя и внешняя секреция поджелудочной железы стимулируется одновременно и однотипно. Но реакция инсулярной ткани начинается позже и длится дольше, чем стимуляция внешней секреции (Gley, Hazard). Инсулинизация не влияет на внешнюю секрецию поджелудочной железы вне пищеварения. Но после приема пищи поджелудочная железа выде-

ляет более богатый ферментами сок в условиях инсулинизации, чем сок, выделяемый без добавочного введения инсулина (Fonseca, Frincao, Villaret, Besançon). Как видно будет из дальнейшего, физиологическим раздражителем эндокринной функции поджелудочной железы является избыток сахара в крови. Общность состояния возбуждения для внутрисекреторной и для внешнесекреторной функции поджелудочной железы выражается и тем, что гипергликемия центральная и периферическая, вызванная ввешным введением сахара, сопровождается усиленным выделением панкреатического сока (Destrée, La Barre). Такая стимуляция внешней секреции поджелудочной железы удается на человеке и на собаке. На основании прямой зависимости внешней и внутренней секреции, становится понятным, почему кишечник диабетика плохо справляется с пищей, требующей энергичной обработки панкреатическим соком, как животные белки, и гораздо легче справляется с пищей, вызывающей умеренную секрецию, как овощи, мука, крахмальная пища (Rabe). Клиника показывает, что при диабете в исключительно редких случаях наблюдается усиление внешней секреции поджелудочной железы. Инсулинизация у человека вызывает увеличение количества трипсина, липазы и диастазы в дуоденальном содержимом (Deutsch, Drost). Инсулинизация у недиабетических больных усиливает внешнюю секрецию поджелудочной железы (Drost).

Значение состава крови для секреторной деятельности поджелудочной железы. Идея о том, что концентрация сахара в крови является главным фактором регуляции гликемии, впервые была высказана Pollak'ом. Органом, через посредство которого совершается эта регуляция, сначала была признана печень. Идея эта, независимо от роли в регуляции гликемии продукции инсулина, не лишена правильности. Действительно, в условиях высокой гликемии в печени преобладает процесс полимеризации сахара, т. е. процесс, направленный на ликвидацию этой гипергликемии. В условиях низкой гликемии в печени преобладает диастазирование гликогена, т. е. процесс, направленный на ликвидацию гипогликемии. Однако, в целом организме большее значение в этом отношении имеет реактивность к содержанию сахара в крови инсулярной ткани поджелудочной железы. Продукция инсулина идет в зависимости от подвоза сахара к поджелудочной железе (Staub). Действительно, кровь, перелитая от животного после углеводной еды, в противоположность крови, взятой от голодного животного, вызывает гипогликемию. Помимо избытка сахара в крови вследствие всасывания его из кишок, всякая гипергликемия влечет за собой реактивную

избыточную продукцию инсулина. Если сравнить влияние сахара, вводимого в бедренную вену, и сахара, вводимого в панкреатическую артерию, то оказывается, что в условии быстрого и непосредственного контакта сахара с поджелудочной железой, без разжижения сахарного раствора кровью и без пассажа ее через другие органы, гипогликемия наступает быстрее и достигает большей глубины. Таким образом, сахар оказывается прямым гуморальным раздражителем для внутрисекреторной деятельности поджелудочной железы (Grafe, Meythaler). При медленном введении сахара в панкреатическую артерию реакция со стороны инсулярной ткани может быть настолько быстрой и совершенной, что гипергликемии в этих условиях вовсе не наступает, или гипергликемия в этих условиях не улавливается.

Возражение против признания, на основании этих данных, значения сахара как фактора стимуляции продукции инсулина указывает на возможность неспецифического раздражения поджелудочной железы, благодаря осмотическому воздействию сахарного раствора. Действительно, концентрированным (11%) раствором поваренной соли или мочевины (18%) можно вызвать раздражение железы и выбрасывание инсулина в кровь. Но введение этих веществ в концентрации эквимолекулярной концентрации вводимого сахарного раствора и со скоростью, соответствующей скорости введения сахарного раствора дало результат отрицательный. Стимуляции инсулярной ткани в этих условиях нет. Для усиления секреции островков такие воздействия индифферентны.

Существуют, конечно, и другие вещества, вызывающие при непосредственном контакте с поджелудочной железой усиление продукции инсулина. Таковы адреналин, гинерген. Однако, условия, в которых эти вещества вызывают секреторную реакцию со стороны островковой ткани, настолько нефизиологичны, что им нельзя приписывать значения нормальных регуляторов деятельности поджелудочной железы (Meythaler, Grafe). Особенно эта нефизиологичность стимуляции ясна по отношению к такому чуждому животному веществу, как гинерген—тартарат эрготамин.

Секреция инсулина не имеет характера постоянного тока от железы в кровь. Секреция успокаивается до некоторого минимума в отсутствии всасывания углеводов из кишок или поступления сахара в кровь из депо и оживляется на фоне всякой гипергликемии, в том числе гипергликемии алиментарной. На основании этого рисунок алиментарной гипогликемии используется для функциональной диагностики состояния поджелудочной железы как показатель ее реактивности и секреторной активности. Эта реактивность объясняет

явление, могущее показаться парадоксальным: инсулин, вводимый вместе с сахаром, вызывает большую гипогликемию, чем инсулин без сахара. Парадоксальность определяется суммированием эффекта инсулина экзогенного и инсулина эндогенного, эффекта, вызываемого и сахаром и самим экзогенным инсулином. Этой же реактивностью и суммацией объясняется, почему инсулинизация дает больший эффект после предварительного (за 1—1,5 часа перед введением инсулина) введения сахара (Staub). Инсулин дает больший эффект при одинаковой дозировке у крыс на углеводной диете, чем у крыс на диете белковой и жирной (Abderhalden, Wertheimer, Beinbridge). Голодающее, гипогликемизированное голоданием, животное слабее реагирует на инсулинизацию (Tiisto). Гипогликемия наступает в результате введения сахара в артерию, питающую трансплантированную поджелудочную железу у депанкреатизированного животного (Gayet). Сахар, введенный в вену животному через некоторое время после энтерального введения сахара, исчезает из крови значительно быстрее и вызывает более глубокую гипогликемию, чем сахар, введенный в вену в том же количестве, но без предварительной пищевой нагрузки (Abderhalden, Pollak, Porges), т. е. регуляция гликемии после энтерального введения сахара оказывается настолько стимулированной, что ввенное введение сахара уже не вызывает гипергликемии. Летом в поджелудочной железе животных содержится значительно больше инсулина, чем осенью и зимой, что, вероятно, зависит от характера питания летнего и зимнего (Nitzescu). Стимуляция в условиях преимущественно сахарного питания морфологически выражается гиперплазией островковой ткани (Morassini). Вполне согласуются с этим утверждением приведенные выше данные сравнительно-гистологического исследования числа и развития островков у травоядных, всеядных и плотоядных животных. У беременных животных при гипергликемизации матери обнаруживается гипертрофия инсулярной ткани у плодов (Dubreuil, Anderodias). Еще Naunyn считал, что избыток сахара в крови есть одна из причин интоксикации диабетического организма. Наоборот, Issak утверждает, что при диабете для всех тканей с их несовершенной ассимиляцией сахара гораздо более неблагоприятным фактором является недостаточное увеличение концентрации сахара в крови, ставящее ткань как бы в условия сахарного голодания. Единственная ткань, страдающая в диабетическом организме от избытка сахара,—сам инсулярный аппарат, который оказывается в состоянии перманентного раздражения. Вероятно, что гидropическая дегенерация, которая нередко обнаруживается в островковой части у диабетиков, есть выражение

секреторного истощения железистых клеток. У собак после парциальной депанкреатизации дегенерация оставшихся островков, в начале обратимая, в конце концов, может повести к гибели клеток (Allen). Стойкая гипергликемия у диабетиков является причиной прогрессирующей порчи инсулярной ткани. Поэтому ограничение углеводов в пище диабетика, хотя и невыгодно для прочих клеток, обеспечивает некоторое уменьшение раздражения островковой части поджелудочной железы. Полное истощение секреторной функции инсулярной ткани выражается комой, которую лишь временно удается прервать энергичной инсулинизацией. В таких условиях персистирующая гипергликемия больше вреда уже не приносит. Чем тяжелее диабет, тем больше инсулинизация имеет характер субституирующей терапии. Чем легче диабет, тем больше инсулинизация имеет характер терапии берегущей (Issak). В противоположность здоровым людям и легким диабетикам, у тяжелых и средних диабетиков сахарная нагрузка уже не вызывает реактивной гиперпродукции инсулина (Barbes, Schulutko).

Подобно тому, как поджелудочная железа, регулирующая определенный уровень сахара в крови, реагирует на избыточную концентрацию сахара, так эта же поджелудочная железа, регулирующая определенное содержание аминокислот в крови, реагирует гиперпродукцией инсулина на избыточную концентрацию аминокислот в крови. Короткая гипогликемия, наступающая после введения аминокислот в кровь, определяется стимуляцией выделения инсулина (Pollak). Этой реакцией объясняется гипогликемия от введения глицина (Schenck). Гиперинсулинизация, наступающая после ввенозного введения глицина, проявляется не только гипогликемией у того самого животного, но и гипогликемизирующим влиянием крови, отходящей от поджелудочной железы, переливаемой другому животному. У депанкреатизированного животного гипогликемической реакции на ввенозное введение глицина нет (La Barre). Наоборот, аминокислоты в диабетическом организме служат материалом для образования сахара и таким путем вызывают усиление гипергликемии и гликозурии (Embden, Salmon).

Реактивность к инсулину изменяется в зависимости от щелочности среды реакции. В условии алкалозирующего питания гипогликемическая реакция на инсулин усилена; в условии ацидозирующего питания, наоборот, ограничена. Так же, как алкалозирующая диета, повышает реакцию введение инсулина в щелочной смеси из фосфорнокислого, сернокислого и двууглекислого натрия (Арбелин, Goldner). Вероятно, алкалоз обуславливает большую чувствительность к инсулину у детей, больных рахитом или гипопаратиреоидной тетанией (Landstei-

ner, Silber). Наоборот, в ацидотическом организме реакция на инсулин оказывается заторможенной и торпидной (Mayer).

Инсулярная ткань и железы внутренней секреции. С точки зрения общего и широко распространенного в природе феномена аутокатализа, особый интерес представляет факт, что продукт инсулярной ткани оказывается стимулятором роста и функции самой инсулярной ткани. Осторожная гиперинсулинизация способствует увеличению числа островков в поджелудочной железе с общим увеличением массы островковой ткани (Могильницкий, Шерешевский, Muggio, Franco, Collin, Drouet, Aubertin, Mollaut). Клетки островков подвергаются прямому и непрямому делению. Иногда среди железистой ткани поджелудочной железы обнаруживаются единичные и обособленные лангергансовские клетки. Источниками разрастания инсулярной ткани служат ацинозные элементы. Реакция на инсулинизацию начинается с амитотического деления. Дальше происходит дифференцирование эндоцита вокруг одной половинки ядра, и клетка постепенно приобретает характер островковой клетки (Pickard). Продукция инсулина в поджелудочной железе тоже увеличивается при экзогенной инсулинизации (Schellong, Kramer, Falta, Dyisch, Hasenöhr).

Инсулярная ткань и гипофиз. При введении гипофизарного экстракта беременному животному островковая часть поджелудочной железы у плода развивается быстрее и сильнее, чем у обычного плода без гипофизарной стимуляции. Но в виду того, что такое же ускорение развития инсулярного аппарата наблюдается и в условиях тиреоидальной стимуляции, Арон объявил его не прямым ростовым и стимуляционным действием гипофиза, а вторичным действием тироксина, образующегося в избытке под влиянием гипофизарного тиреотропного гормона.

У взрослого животного число и размеры островков в поджелудочной железе под действием гипофизарного экстракта тоже увеличиваются. Размножающиеся инсулярные клетки прорастают соединительнотканную капсулу островка. Среди пролиферирующего эпителия появляются клетки с гигантскими ядрами. Общий вид инсулярного аппарата становится похожим на разрастающуюся инсулярную ткань в поджелудочной железе с перевязанным выводным протоком. Реакция со стороны инсулярной ткани начинается через сутки или полтора после введения гипофизарного экстракта и держится 10 дней после прекращения введения. Это наблюдение послужило основанием для обособления еще одного самостоятельного гормона гипофиза — панкреатостимулина, или панкреатропного гормона, признанного отличным от всех прочих, ранее известных гипофизарных стимулинов — гонадотропного, тиреотропного, пара-

тиреотропного, кортикотропного, адренотропного гормонов (Anselmino, Hoffmann). Это вещество было признано отличным и от ростового гормона.

Панкреатропный гормон вызывает гипогликемию и уплощает и укорачивает кривые гипергликемии алиментарной и адреналиновой. Несмотря на то, что этот гормон считается специфическим стимулятором островковой ткани, в представлении экспериментаторов, насчитывающих десятками самостоятельные гипофизарные гормоны, этот панкреатропный гормон мирно сосуществует с гипофизарными гормонами и диабетогенным, и гипергликемизирующим, и контраинсулярным, и кетонемизирующим (см. главу о гипофизе).

Панкреатропный гормон усиливает выделение инсулина в кровь. Кровь, отведенная от поджелудочной железы животного, которому предварительно был введен гипофизарный экстракт, обладает высшей гипогликемизирующей способностью, чем кровь, отведенная от поджелудочной железы без предварительного введения гипофизарного экстракта (Zunz, La Barre). Проверая данные о панкреатропном действии гипофизарного экстракта, Elmer, Leyton, Jones получали данные отрицательные. Относительно стимуляции образования островковой ткани под влиянием ультрафильтрата, полученного из кислого экстракта ацетонированного высушенного гипофиза, данные Anselmino и Hoffmann'a подтверждены только Chrzypowski'm и Grzycki'm. Указание на то, что в целом, неультрафильтрованным препарате панкреатропное действие маскируется более сильным контраинсулярным гормоном нельзя признать удачным. Контраинсулярному гипофизарному гормону приписывается действие, препятствующее реакции на готовый инсулин, но не атрофирующее действие на инсулярную ткань. Если даже допустить, что контраинсулярный гормон маскирует гипогликемическую реакцию, то сама гиперплазия островков при такой комбинации гормонов должна бы сохраниться. Количество инсулярной ткани увеличивается от введения неультрафильтрованного гипофизарного экстракта (Aron, Biering). Как и гиперсекреторная реакция со стороны щитовидной железы, гиперпластическая реакция со стороны островковой ткани поджелудочной железы наступает под действием многих раздражителей, не зависящих от гипофиза, — под действием декстрина, сахара, самого инсулина, тироксина. Характерно, с точки зрения единства стимулирующего гормона гипофиза, указание на гипогликемизирующее действие тиреотропного препарата. Как показали опыты с поджелудочно-яремным сосудистым анастомозом, гипогликемия от введения тиреотропного гормона наступает вследствие выбрасывания в кровь инсулина (Zunz, La Barre).

Прегипофизарный экстракт, введенный в кровь плода, вызывает ускорение формирования островков поджелудочной железы зародыша. У тех же зародышей усиливается и ускоряется развитие интерстициальной ткани половой железы. У более поздних эмбрионов к этим проявлениям ростовой стимуляции присоединяется усиление роста семенных пузырьков. В эмбриональном яичнике панкреатотропный гормон вызывает усиленный рост интерстициальной ткани (Aron).

Инсулярная ткань и надпочечники. Идея об антагонистическом взаимоотношении инсулярной ткани и адреналовой системы родилась из наблюдения о противоположном влиянии инсулина и адреналина на содержание сахара в крови. Инсулиновая гипогликемия усиливает секреторную деятельность адреналовой ткани. В самом надпочечнике при инсулиновой гипогликемии количество адреналина уменьшается. У здорового человека инсулинизация сопровождается сокращением селезенки, некоторым повышением артериального давления и лимфоцитозом. При глубокой инсулиновой гипогликемии — до 50 мг% сахара — увеличивается минутный и систолический объем сердца. Инсулиновая гипогликемия иногда сопровождается сердцебиением, бледностью, дрожью и неприятным чувством беспокойства. Эти спутники инсулиновой гипогликемии наводят на мысль о реактивной гипер адреналинизации (Kugelman). Кризы Рауля с гипертензией, гипергликемией, гиперлейкоцитозом и лимфоцитозом в ответ на инсулинизацию тоже похожи на картину гипер адреналинизации. Реакция медулярной ткани надпочечника при инсулинизации является, однако, реакцией не на инсулин, но на гипогликемию, причем реакция эта связана с возбуждением симпатической иннервации надпочечника. Комбинирование инсулинизации с введением гинергена, т. е. виннокаменнокислого эрготамина, угнетающего симпатическую нервную систему, в большинстве случаев устраняет сердечно-сосудистые явления при инсулиновой гипогликемии, несмотря на глубокую гипогликемию (Kugelman).

В условиях эксперимента постинсулиновая гипер адреналинемия подавляется перерезкой спинного мозга между 6-м и 7-м позвонками (Sato). Раздражителем симпатической нервной системы, реакцией на которого является усиленная выработка адреналина, служит не сам инсулин, а обусловленная инсулином гипогликемия, подобно тому, как раздражителем островковой ткани при адреналиновой гипергликемии является не сам адреналин, а сахар, накопившийся в избытке в крови под влиянием адреналинизации. Промывание головы животного гипогликемической кровью, взятой от другого животного на высоте инсулиновой реакции, стимулирует путем раздражения нервных центров секрецию адреналовой ткани. Эта стимуля-

ция секреции констатируется по увеличению содержания адреналина в крови надпочечниковых вен. Раздражение нервных центров в этих условиях вызывается не инсулином, а низким уровнем сахара в крови. Если введением сахара довести гликемию у инсулинизированного животного до нормы, раздражения надпочечников не наступает (La Barre, Sarig). Отсюда понятно, что гормональная активность поджелудочной и надпочечной желез направлена на регуляцию содержания сахара в крови на определенном уровне, причем обе железы функционируют самостоятельно и без непосредственной зависимости одна от другой. Определение концентрации сахара в крови во время развития и нарастания инсулиновой гипогликемии каждые 1—2 минуты показало, что развитие гипогликемии идет не непрерывно. Кривая гликемии имеет вид мелких зубцов с небольшим подъемом перед каждым периодом спуска. Момент спуска сопровождается учащением пульса.

Meuthaler, проводивший это кропотливое исследование на 47 людях, объясняет зубчатый характер гликемической кривой и периоды учащения сердцебиения реактивной гиперадреналинизацией. Адреналиновая секреция определяется не абсолютным количеством сахара, а изменениями концентрации его. Такое же реактивное образование адреналина наблюдается в период выравнивания алиментарной гипергликемии, когда уровень сахара в крови еще достаточно высок. Избыток адреналина в крови человека в период выравнивания гипергликемии удается уловить и на основании влияния крови на сосуды изолированного уха кролика и на изолированное сердце лягушки, гипотонизированное аконитином.

Как инсулинизация с вызываемой ею гипогликемией стимулирует образование адреналина, так и адреналинизация с вызываемой ею гипергликемией стимулирует образование инсулина. Адреналинизация влияет независимо от парасимпатической иннервации. Гуморальный путь воздействия доказывается включением в циркуляцию депанкреатизированного животного поджелудочной железы другого животного. Адреналинизация такого животного вызывает гипогликемическую реакцию, т. е. усиливает секрецию островковой части поджелудочной железы, не связанной с нервной системой. Zinz и La Barre, на основании этих опытов, приписывают адреналину роль физиологического раздражителя островковой части поджелудочной железы. Однако, на основании гиперсекреторной реакции инсулярного аппарата на всякую гипергликемию, не только на адреналиновую, с одной стороны, на основании гиперсекреторной реакции адреналовой ткани на всякую гипогликемию, не только на инсулиновую, с другой стороны, более вероятным кажется другое объяснение этих

взаимоотношений. В постановке Zunz'a и La Barre'a поджелудочная железа реагирует не на адреналин, а на избыток сахара в омывающей ее крови, как она реагирует на избыток сахара любого происхождения, независимо от адреналина.

Инсулин и адреналин у здорового животного уменьшают содержание аминокислот в крови (Luck, Morse). У эпинефректомированных животных содержание аминокислот в крови изменяется только под влиянием адреналина. Инсулин на аминоацидемию таких животных не действует. Отсюда неожиданный вывод: значит, инсулин на аминоацидемию действует не прямо, а через посредство надпочечника (Davies, Winkle). Не значит ли это скорее, что адреналинизация эпинефректомированных животных вносит недостающий фактор, влияющий на содержание аминокислот в крови независимо от поджелудочной железы, тогда как инсулинизация таких животных ничего не прибавляет, так как собственного инсулина у эпинефректомированных животных достаточно?

Некоторые любители схем взаимоотношений желез внутренней секреции гипосюрренальную гипогликемию объясняют тем, что, благодаря выпадению антагонистического инсулину гормона, животное оказывается в состоянии гиперинсулинизма. Однако, состояние эпинефректомированного животного очень мало похоже на гиперинсулинизм. Кроме того, кровь и лимфа эпинефректомированного животного не обладают гипогликемизирующим свойством (Viale), каким они должны были бы обладать в случаях гиперинсулинизма.

В происхождении диабетической гипергликемии адреналовая ткань не играет роли. Гипергликемия вследствие экстирпации поджелудочной железы, конечно, наступает и у животного с выжженной предварительно медуллярной частью надпочечников (Houssay, Lewis). Если надпочечники удалить у депанкреатизированного животного, гипергликемия и гликозурия сохраняются, пока животное остается в более или менее сносном состоянии. В состоянии умирания, которое очень быстро наступает после таких воздействий, диабетическая гипергликемия нередко уменьшается (Lewis, Turcatti). В качестве аргумента антагонистических взаимоотношений инсулярной и адреналовой тканей Gayet и Guillaumie приводят отсутствие гликозурии у депанкреатизированных эпинефректомированных животных после удаления у них трансплантированной поджелудочной железы. Было бы, наоборот, удивительно, если бы животное в таком состоянии еще имело возможность реагировать гликозурией. Эпинефректомированные животные вообще трудно дают гипергликемическую реакцию даже на такого бесспорно гипергликемизирующего агента, как адреналин, независимо от каких бы то ни было антагонизмов.

Указание Cominata на исчезновение диабетических явлений у депанкреатизированного животного после денервации надпочечников не подтвердилось дальнейшими испытаниями. Частичная и полная депанкреатизация вызывает характерные для нее нарушения обмена независимо от того, были ли одновременно или предварительно денервированы надпочечники, или вообще они не были денервированы (Formiguera, Ruche). Одновременное удаление поджелудочной железы и надпочечников ведет к быстрой гибели животного при гликемии в $0,085-0,1\%$ не потому, что эпинефректомия препятствует развитию диабета, а потому, что за короткий период выживания диабетическая гипергликемия не успевает развиться. После двухмоментной операции, т. е. после удаления сначала одного надпочечника, через некоторое время—второго надпочечника и поджелудочной железы, животное погибает в гипогликемии, как после простой эпинефректомии. Удаление только мозгового вещества надпочечника не облегчает течения панкреатического диабета и не уменьшает уже развившейся диабетической гипергликемии. Иногда диабетическая гипергликемия, действительно, понижается, если у такого животного вырезать оба надпочечника. Это понижение, как и падение гликемии после удаления только надпочечников, удается задержать введением кортикальных препаратов надпочечника, которые отдалают наступление симптомов острой надпочечниковой недостаточности. Из этих наблюдений делается опять неожиданный вывод: для развития диабета необходимо участие не адреналина, а кортикальной ткани надпочечника (Viale). Почему бы не сделать более логического вывода, что для развития панкреатического диабета необходимо прежде всего время, которым не располагает умирающее от эпинефректомии животное? Хорошо известно, что явления выпадения внутрисекреторной деятельности поджелудочной железы не развиваются в ближайшие часы после депанкреатизации.

Поджелудочная и паращитовидная железы. Эпителиальные тельца у депанкреатизированных животных подвергаются дегенеративным изменениям в виде вакуолизации, разжижения, распада протоплазмы (Houssay, Sammartino). Физиологически недостаточность паращитовидных желез у депанкреатизированных животных выражается гипокальциемией и увеличением содержания неорганических соединений фосфора в плазме (Gerschmann, Marenzie).

Поджелудочная и щитовидная железы. Гипертиреозидизация агравировает симптомы панкреатического диабета. Однако, это является скорее следствием суммирования двух неблагоприятных воздействий, независимо от взаимоотношений

поджелудочной и щитовидной желез. Тиреоидэктомия не препятствует развитию диабета (Allen, Wolfson, Iriart). Если тиреоидэктомия произведена задолго до депанкреатизации, развитие диабета принимает несколько более вялый, растянутый и торпидный характер. Иногда недостаточность щитовидной железы ограничивает или понижает диабетические гипергликемию и гликозурию (Friedmann, Gottesmann). Несмотря на противоположный эффект в некоторых пунктах, который вызывают инсулин и тироксин, несмотря на изменения реактивности на инсулин в условиях гипертиреозидизации и гипотиреозидизма, несмотря на изменения реактивности на тироксин на фоне недостаточности поджелудочной железы, нет никаких оснований приписывать этим двум самостоятельным эндокринным железам с различным механизмом действия и с различными точками приложения антагонистических взаимоотношений, вопреки попыткам Falta, Rudinger'a, Eppinger'a.

Поджелудочная и половые железы. Взаимоотношение поджелудочной железы и яичников не представляет собой ничего ни характерного, ни избирательного. После указания Vogt'a на активирующее инсулин влияние сыворотки в предменструальном периоде и на благоприятное влияние инсулина при метроррагиях и овариальных кровотечениях разного происхождения ряд исследователей подхватил идею о взаимоотношениях между поджелудочной и половыми железами. Инсулину приписывается влияние на овариальные циклы, и инсулин рекомендуется как лечебное средство при эндокринных метроррагиях (Cotte, Pallot, Courrier). Инсулинизация половозрелых крыс в диэстральном периоде ускоряет наступление oestrus со всеми его проявлениями: с обильной васкуляризацией фолликула, с геморрагией в яичнике, с лютеинизацией, с гиперемией матки, с появлением роговых клеток во влагалищном секрете (Crainiceanu, Copelmann). Наоборот, в руках Cotte и Pallot инсулин способствовал не преждевременному наступлению oestrus, но удлинению диэстрального периода у крыс. В руках Castillo и Callatoni инсулин не производил никакого действия на ход половых циклов спонтанных, ни на ход половых циклов, преждевременно вызванных гипофизарной трансплантацией.

Инсулин не усиливает и не тормозит действия фолликулина. Инсулин не дает фолликулинового эффекта при введении его кастрированным самкам. Инсулин не влияет на развитие и течение беременности (Courrier). Таким образом, вероятно, что деятельность инсулярного аппарата совершается независимо от яичников, и деятельность яичников совершается независимо от инсулярного аппарата.

Липокаическое вещество

В главе о влиянии инсулина на жировой обмен было написано, что изменения липоидного обмена при инсулинизации незначительны. Иногда после инсулинизации не улавливается никаких изменений липоидного обмена. С другой стороны, при диабете и клиническом и экспериментальном жировой обмен оказывается тяжело нарушенным. У депанкреатизированных животных, проживших после операции несколько месяцев (инсулинизация), печень оказывается в значительной мере жирно перерожденной и жирно инфильтрованной. Инсулинизацией не удастся предотвратить этого перерождения (Allen, MacLeod). Но ожирение печени предупреждается энтеральным введением сырой поджелудочной железы (Best, MacLeod). Это наблюдение побудило исследователей к поискам специального вещества в поджелудочной железе, регулирующего жировой и липоидный обмен. В 1936 г. Dragstedt получил из поджелудочной железы препарат, названный липокаической субстанцией (liposaic substance). Это вещество предупреждает развитие ожирения печени, вызываемое различными причинами: недостаточностью поджелудочной железы (Dragstedt), диетой с большим содержанием жира и малым содержанием белка (McKay, Best), голоданием (Натансон, Изаболинская), отравлением четыреххлористым углеродом (Лейтес, Шабаташ). В клинике липокаическое вещество применяется редко. До 1941 г. — два сообщения гепатомегалии у больных диабетом. Увеличение печени у этих больных не удалось ограничить ни диетой, ни инсулинизацией и удалось ограничить введением липокаической субстанции.

Ваготонии

Инсулин, приготовленный обычным методом, без специальной очистки, на некоторые мышечные органы действует подобно холину, вызывая в них явления парасимпатического раздражения. Так, инсулин усиливает перистальтику кишок, понижает артериальное давление, сокращает селезенку. Если этот эффект зависит от возможной примеси к панкреатическому экстракту холина, то, по аналогии с холином, влияние его должно усиливаться от ацетилирования. Однако, ацетилирование инсулина, хотя и дает усиление активности его по отношению к селезенке довольно заметное, но почти не усиливает активности его по отношению к артериальному давлению. Это противоречит предположению о холиновой природе ваготонизирующего вещества в инсулине. Атропинизация, подавляющая или выключающая действие ацетил-холина, не отра-

жается на действии ацетил-инсулина (Parhon, Teitel-Bernard). Так же атропинизация не исключает контрактальной реакции матки мышцы на инсулин (Teitel-Bernard). Введенное введение инсулина вызывает у собаки сначала короткое, на 2—4 секунды, повышение кровяного давления с увеличением объема лапы и селезенки и с уменьшением объема почки и кишки. Потом артериальное давление не только выравнивается, но понижается ниже исходного уровня с внезапным сокращением селезенки, которое длится в зависимости от дозы введенного инсулина от 1 до 4 минут. Гипертоническое состояние сопровождается уменьшением объема лапы и увеличением объема почки и кишки. Сокращение селезенки представляет собой самостоятельную реакцию на инсулин, не зависящую от реактивного выбрасывания адреналина. Это сокращение наблюдается таким же и у эпинефректомированных животных. Влияние инсулина на селезенку осуществляется через парасимпатическую иннервацию (Ionesco, Bernard, Enachesco). Постоянное падение кровяного давления у инсулинизированного животного без пропорциональности и без совпадения во времени с гипогликемией объясняется ваготонизирующим действием инсулина (Joung, Auger). Таким образом, ваготонизирующее действие инсулина или, по крайней мере, некоторых инсулиновых препаратов, не новость. Но дифференцирование специального ваготонизирующего фактора поджелудочной железы, признание его фактором, независимым от инсулина, принадлежит Santenoise'у и его школе. Тонус и возбудимость парасимпатической нервной системы повышают многие препараты инсулина. И наоборот, — в картине острого экспериментального диабета можно выявить симптомы угнетения тонуса и возбудимости парасимпатической нервной системы. Судя по напряжению глазо-сердечного рефлекса, переливание крови от здорового животного диабетическому несколько выравнивает у него угнетение тонуса автономной нервной системы. Выравнивается угнетенный тонус автономной системы и инсулином. Но чем лучше очищен инсулин, тем слабее его ваготонизирующее влияние. Из обычного неочищенного инсулина можно отделить определенную фракцию; не обладающую гипогликемизирующим свойством и проявляющую способность возбуждать парасимпатическую нервную систему. Этот деинсулинизированный инсулин был назван ваготонином (Santenoise).

Ваготонин выделяется из панкреатического экстракта в виде белого аморфного порошка. Он легко растворяется водой, независимо от кислой, или нейтральной, или щелочной реакции. Раствор получается прозрачный, но с некоторой тиндализацией. В абсолютном спирте ваготонин не растворяется, в спирте 95° растворяется плохо, в спирте 75° — прилично.

Однако, эта плохая растворимость в спирте определяется минеральными примесями к препарату. Хорошо освобожденный от неорганических примесей, хорошо отдиализированный ваготонин растворяется в спирте настолько легко, что осаждение его спиртом становится невозможным. В безводных метиловом спирте и ацетоне ваготонин нерастворим. Но при прибавлении воды до 70% концентрации метилового спирта и ацетона ваготонин растворяется в них неплохо. В феноле и разведенном пиридине ваготонин растворяется хорошо. В этиловом эфире, хлороформе, сероуглероде, глицерине, ксилоле, феноле, в крезиле, в формоле, в бензоле, в толуоле ваготонин нерастворим. Ваготонин осаждается хлористыми солями калия, лития и натрия, но только в условии рН среды осаждения не выше 3,2, т. е. только при выраженной кислой реакции. Хлоридное осаждение обратимо. Осадок растворяется при уменьшении кислотности. Так же связано с кислотностью среды и так же обратимо осаждение ваготонина желтой кровяной солью. Сернокислый аммоний осаждает ваготонин в насыщенном растворе в кислой среде. Осаждают ваготонин и пикриновая, фосфоровольфрамовая, трихлоруксусная и фосфорно-молибденовая кислоты и уксуснокислый уран. При кислотности в пределах от рН 2 до рН 7 ваготонин не диализует через целлофановую мембрану и не адсорбируется животным углем. При нагревании до 215° ваготонин темнеет, до 255° — плавится с разложением. Ваготонин вращает плоскость поляризованного луча влево на 61—62°; в солянокислом растворе дает полосы поглощения 2430, 2540, 2560 \AA , с максимальной световой адсорбцией 2750 \AA . Ваготонин дает положительные белковые реакции — биуретовую, ксантопротеиновую, нингидриновую — и реакции Millon'a и Molisch'a. Как белок, ваготонин подвергается денатурации и осаждению. Реакция Pauli, т. е. реакция на присутствие имидазольных колец получается с ваготонином хотя и не сильной, но все же положительной. Реакция Селиванова отрицательна. Ваготонин содержит органически связанную серу и не содержит фосфора. 48,8—49,2 весовых частей в ваготонине приходятся на углерод, 7,5—7,8 — на водород, 13,9 — на азот, 3,27 — на серу, 25,4—26,6 — на кислород и 0,50—0,7 — на зольный остаток. Триптофана в ваготонине не обнаружено. Изоэлектрическая точка ваготонина соответствует рН 4,6—4,7. В кислой среде даже на холоде ваготонин быстро утрачивает биологическую активность. N/10 раствор соды при не слишком длительном контакте ваготонина не инактивирует (Santennoise, Brieu, Stankoff). Желудочный сок разрушает ваготонин. Поэтому при энтеральном введении активности ваготонин не проявляет. Но при введении в двенадцатиперстную кишку, как и при введе-

нии парентеральном, наступают оживление главно-сердечного рефлекса и замедление биения сердца (Santenoise, Merklen, Fuchs, Vidacovitch).

Ваготонин укорачивает хронаксию блуждающего нерва у лягушки (Le Grand, Gamelin, Aujoulat). У кролика и у собаки ваготонин вызывает длительную, постепенно нарастающую гипотензивную реакцию. Низкое артериальное давление трудно поддается гипертонизирующему влиянию адреналина.

Выработка ваготонина в поджелудочной железе усиливается под влиянием секретина. Секретин при ввнном введении усиливает кардиомодераторный эффект фарадизации нерва Hering'a. Это действие секретина есть отражение секреторной реакции поджелудочной железы. У депанкреатизированных животных секретин такой реакции не дает. При наложении яремно-панкреатического сосудистого анастомоза между нормальной собакой и собакой депанкреатизированной, при введении нормальному донору секретина возбудимость нерва Hering'a у донора не повышается, и главно-сердечный рефлекс не оживляется. Это отсутствие реакции на ваготонин понятно, так как кровь от поджелудочной железы отводится в сосуды нормальной другой собаки. У депанкреатизированной собаки-реципиента, которая вне наложения анастомоза ваготонинной реакции на секретин не дает, в условиях анастомоза фарадическая возбудимость нерва Hering'a увеличивается, и главно-сердечный рефлекс оживляется. Это тоже понятно, так как с кровью, оттекающей от поджелудочной железы донора, реципиент получает ваготонин (Merklen, Frank, Grandpierre). Вещество, стимулирующее выработку ваготонина, содержится в желудке. Энтеральное введение высушенного свиного желудка повышает рефлекторную возбудимость блуждающего нерва с глаза и с нерва Hering'a, вызывает замедление сердечного ритма, падение артериального давления, уменьшение реактивности к адреналину. Таким образом, энтеральное введение высушенного свиного желудка повторяет картину парентерального введения ваготонина. Влияние вещества, содержащегося в свином желудке, через посредство поджелудочной железы доказывается опытом с яремно-панкреатическим сосудистым анастомозом, подобно описанному выше. Влияние этого вещества через посредство поджелудочной железы доказывается и отсутствием ваготонинового эффекта у депанкреатизированных собак (Santenoise, Drouet, Frank, Vidacovitch). В условиях яремно-панкреатического сосудистого анастомоза у реципиента, получающего кровь, оттекающую от поджелудочной железы донора, эффект повышения тонуса блуждающего нерва получается от введения секретина донору скорее, чем от непосредственного введе-

ния секретина вне условий анастомоза. Вероятно, разница в сроке реакции зависит от того, что в условии анастомоза ваготонин, вызванный секретинном, поступает в общую циркуляцию. В условии непосредственного введения секретина ваготонин, выделяемый собственной поджелудочной железой, переходит в портальную систему и входит в контакт с печенью. Предположение о задержке ваготонина печенью подтвердилось данными с введением ваготонина в мезентериальную вену. Ваготонин, фиксированный печенью, можно из печени извлечь. Печень служит местом резервации ваготонина в физиологических условиях. Существование такого депо объясняет, почему в первые дни после удаления поджелудочной железы тонус парасимпатической нервной системы держится в силе, близкой к нормальной. Ваготонин выбрасывается поджелудочной железой и печенью в ответ на адреналинизацию. Аналогично влияние химических адреналиногенных факторов (Santenoiise, Merklen, Frank, Vidacovitch). Но сам ваготонин препятствует эффекту возбуждения симпатической иннервации. Ваготонин уменьшает адреналиногенное действие раздражения чревных нервов. Ваготонин препятствует асфитической контракции сосудов почки (Frank, Merklen, Vidacovitch).

Животное, обработанное ваготонином, проявляет особую чувствительность к шокирующему влиянию пептона. Сам ваготонин, хорошо дезинсулинизированный, шокирующей способностью не обладает, но он сенсibiliзирует к шокирующему влиянию пептона. Возможно, что это сенсibiliзирующее влияние объясняет алиментарную анафилаксию, нередко наблюдаемую у больных с недостаточностью печени во время ваготонинового лечения (Santenoiise, Merklen, Vidacovitch). Люди с преобладанием тонуса автономной нервной системы склонны к резким гемоклазическим кризам (Tinel, Santenoiise).

Как физиологическое гипотонизирующее вещество ваготонин испытывался в клинике гипертонии, начиная с 1932 года. В случаях наиболее успешного применения ваготонин вызывает быстрое понижение чрезмерного артериального давления, обрывает стенокардический приступ, расширяет венечные сосуды сердца (Etienne, Jorugot). Особенно эффективно влияние ваготонина при гипертонии на почве склероза почек (Bernal). Показаниями к применению ваготонина считаются при почечно-склеротической гипертонии функциональные нарушения в виде головных болей, бессонницы, судорог, вегетативнонервных симптомов периодической гипертонии.

Физиологическая роль ваготонина заключается в действии его на возбудимость нервов Hering'a и Цифона. Ваготонин понижает порог электровозбудимости этих нервов. Под влия-

нием ваготонина рефлекс с каротидного синуса на сосудистый тонус возникает при низшем давлении в синусе, т. е. ваготонин понижает порог реактивности каротидного синуса. Ваготонин повышает тонус и реактивность кишок, усиливает перистальтические сокращения и ограничивает расслабляющее действие на кишки адреналина (Merklen, Vidacovitch). В противоположность инсулину с его отрицательным инотропным влиянием на сердце, ваготонин проявляет действие положительное инотропное (Hennequin, Merklen). Также в противоположность инсулину, ваготонин вызывает замедление ритма сердечных сокращений. Это замедление имеет две фазы. Первая фаза соответствует повышению возбудимости блуждающего нерва. Вторая фаза, наступающая значительно позже, определяется понижением реактивности сердца к симпатическим импульсам. Эта вторая фаза выражается замедлением ритма сердечных сокращений у ваготомированных животных, наступающим через два часа после введения ваготонина. Наоборот, инсулин, освобожденный от ваготонина, вызывает в этих условиях ускорение биения сердца (Merklen, Grandpierre, Vidacovitch). Действует ваготонин и с центра и с периферии.

Школа Santenoise'a признает ваготонин специфическим и самостоятельным гормоном поджелудочной железы. Однако, если ограничиться гипотонизирующим влиянием, то ваготонину отнюдь нельзя приписывать специфичности влияния. Различные органы, обработанные по методу экстракции инсулина, проявляют гипотонизирующее свойство, и большинство из них обладает этим свойством в высшей мере, чем поджелудочная железа. Если гипотонизирующее влияние панкреатического экстракта принять за единицу, то гипотонизирующая способность аналогичного экстракта почки соответствует 2, околоушной слюнной железы—3, печени—3,5, мочевого пузыря—4, селезенки—5, яичника—6, легкого—30. Подчелюстная слюнная и щитовидная железы действуют на сосуды слабее поджелудочной. Гипотонизирующая способность этих желез выражается числами 0,6—0,8 (Boivin). При испытании на здоровом и больном человеке влияния дезинсулинизированного панкреатического экстракта в ряде случаев результат оказался отрицательным. У человека дезинсулинизированный инсулин не дает никаких изменений артериального давления, ни осциллометрических показаний, ни просвета артерий (Legrand, Lagillon, Gallois). Так же неактивным оказался этот препарат и для животных (Gallois, Schiff, Wertheimer, Justin-Besançon, Cochera). Испытание на присутствие холина ваготонинного препарата Kisthinos показало, что введенное введение этого препарата вызывает сокращение sphincter iridis. Препарат вызывает контракиль-

ную реакцию со стороны изолированной матки. Обе эти реакции исключаются предварительной атропинизацией. Гипотонизирующее действие препарата значительно усиливается при ацетилировании, — как и гипотонизирующее действие холина. Судя по положительной биуретовой реакции, экстракт содержит пептоны. Известно, что без всякой гормональной специфичности смесь пептонов с холином или с гистамином, даже при ничтожном содержании пептона, вызывает сильную гипотоническую реакцию у животного. Гистамин в экстракте Kisthinios тоже есть. Гипотонизирующая способность его проявляется и на атропинизированном животном, т. е. на животном с временно выключенной или, по крайней мере, с угнетенной парасимпатической системой. Он препятствует реакции на адреналин, вызывает сокращение изолированной матки в присутствии колхицина, т. е. действует независимо от автономной иннервации. Он вызывает расширение сосудов сетчатки.

Химическое испытание выявляет в нем присутствие имидазолового кольца, как в гистамине. Таким образом, некоторые панкреатические препараты, действующие подобно ваготонину, применяемые в клинике как гипотензивное средство, содержат гистамин, холин и пептон в количестве, обуславливающим гипотоническую реакцию без специфического гипотензивного гормона (Justin-Besançon, Cochera).

Ангиоксил

Экстракция поджелудочной железы водой и подкисленным спиртом дает препарат, обладающий гипогликемизирующим и гипотонизирующим свойством. Гипогликемизирующее начало осаждается сернокислым аммонием. Такой препарат, дезинсулинизированный, как и ваготонин, вызывает внезапное, кратковременное падение артериального давления и выраженное замедление биения сердца. Как и неочищенный инсулин, он ликвидирует адреналиновую гипертонию. Токсичность адреналина вообще уменьшается в присутствии водно-солевого мацерата поджелудочной железы. Предварительное введение гипотонизирующего препарата устраняет не только адреналиновую гипертонию, но и судороги и отек легкого, обусловленные адреналиновым отравлением. После предварительного введения этого препарата кролики выживают от доз адреналина, смертельных для контрольных животных (Grey, Kisthinios). Гипотонизирующее свойство, в противоположность описанному выше препарату, не зависит от примеси холина. Во-первых, химическим путем, осаждением хлористой платиной, в нем холин не обнаружен (Blanchetiere,

Chevalier). Во-вторых, в противоположность холину, экстракт поджелудочной железы сохраняет активность и у атропинизированных животных. Гипотонизирующее свойство этого препарата, называемого „ангиоксил“, не зависит и от примеси гистамина. Гипотонизирующее влияние его проявляется и на кроликах, которые в противоположность прочим животным, реагируют на гистамин повышением артериального давления (Dale, Laidlaw). Кроме того, эфирный наркоз, возвращающий реакцию на гистамин, не изменяет характера реакции на ангиоксил.

Ангиоксил отличен от ваготонина. Оба вещества по-своему и по-разному относятся к экстракторам, к растворителям и к осадителям (Fuchs, Merklen). В противоположность ваготонину ангиоксил не подавляет адренаиногенного действия раздражения чревных нервов. В противоположность ваготонину, ангиоксил в условии нормальной иннервации вызывает уменьшение объема почки и селезенки. В противоположность ваготонину, ангиоксил из поджелудочной железы в общую циркуляцию не переходит.

В клинике ангиоксил с успехом применялся при лечении грудной жабы и аортита простого и осложненного недостаточностью левого сердца. Особенно эффектно, по свидетельству Vaquez'a, Giroux и Kisthinios, влияние ангиоксила на стенокардические припадки. Гипотоническую реакцию на ангиоксил вряд ли можно признать специфической, так как аналогичные препараты из печени и особенно из мозга обладают тоже гипотенсивным свойством (Alessandri).

Английский язык

Вопросы к экзамену
1. Английский язык
2. Английский язык
3. Английский язык
4. Английский язык

Функции интернационального языка

1. Интернационализм языка как язык

2. Антиинтернационализм языка

3. Взаимоотношения языка и культуры

4. Взаимоотношения языка и общества

5. Взаимоотношения языка и личности

6. Взаимоотношения языка и культуры

7. Взаимоотношения языка и общества

8. Взаимоотношения языка и личности

9. Взаимоотношения языка и культуры

10. Взаимоотношения языка и общества

Проф. Н. Б. МЕДВЕДЕВА
чл.-корресп. АН УССР

ГЛАВА ДВАДЦАТЬ ВТОРАЯ

НАДПОЧЕЧНИКИ

Введение:

Экспериментальная недостаточность надпочечников.

Острая недостаточность надпочечников. Эпинефректомия.

Хроническая недостаточность надпочечников.

Интерреналовая ткань, кортикальное вещество надпочечника.

Добавочная интерреналовая ткань.

Химический состав коры надпочечника и кортикальные препараты.

Функции интерреналовой ткани.

1. Интерреналовая ткань как участник выработки адреналина или проадреналина.

2. Антитоксическая функция интерреналовой ткани.

3. Интерреналовая ткань как фактор роста.

4. Взаимоотношения интерреналовой ткани с железами внутренней секреции.

5. Интерреналовая ткань и обмен веществ.

Общий обмен.

Неорганический обмен.

Азотный и белковый обмен.

Обмен серы.

Жировой и липоидный обмен.

Витаминный обмен.

Углеводный обмен.

Применение кортикальных препаратов в эксперименте и в клинике.

Мозговое вещество надпочечника.

Адреналин—гормон мозгового вещества надпочечника.

Судьба адреналина.

Действие адреналина.

Адреналовая система и обмен веществ.

Физиологическая адреналинемия.

Адреналиновая интоксикация.

Адреналовая система и железы внутренней секреции.

Значение надпочечников в некоторых клинических патологических состояниях.

орган, р...
почечник" не все
как далеко не все
расположен между почках
питающих эта железа состо
ционально различных ткан
часть, состоит из хрящев
слоем, или медуллярн
или хрящеватой
костной ткани
рой надпочечника, или инт

Взрослая железа
ства железистой
различно. У млекопита
как скелетная—адри
любая ткань перестает
асольно обособ
шари. У рыб и амфиб
любая ткань тоже
скопления и группы
порядка, без обособ
У земноводных адри
ложены рядом с адри
включаются в интерфе
надпочечная же железа
образована, а с другой
вита, в виде медул
задерживает часть по
вита и инт. Печень
ткань гомогенная
медуллярная инт
расположена по
до срединной п

НАДПОЧЕЧНИКИ

Проф. Н. Б. Медведева

Введение

Надпочечник высших животных представляет собой парный орган, расположенный в брюшной полости. Название „надпочечник“ не всегда точно соответствует его топографии, так как далеко не всегда он расположен над почкой. Чаще он расположен между почками, иногда сзади почек. У млекопитающих эта железа состоит из двух генетически и функционально различных тканей. Середина железы, ее меньшая часть, состоит из хромаффинной ткани и называется мозговым слоем, или медуллярной субстанцией, или адреналовой тканью, или хромаффинной железой. Она окутана толстой корой — кортикальной субстанцией, или корковым веществом, или корой надпочечника, или интерреналовой тканью.

Взаимное расположение этих двух тканей, которые у большинства позвоночных животных сконцентрированы в одном органе, различно. У млекопитающих кора одевает мозговое вещество, как скорлупа — ядро ореха. У птиц адреналовая и интерреналовая ткани перемешаны, причем иногда каждая из них образует довольно обособленные тяжи, иногда они совершенно перемешаны. У некоторых пресмыкающихся адреналовая и интерреналовая ткани тоже перемешаны. Они образуют тяжи, иногда скопления и группы клеток, расположенные без определенного порядка, без обособления кортикальной и медуллярной частей. У земноводных адреналовая и интерреналовая ткани расположены рядом одна с другой, причем хромаффинные клетки внедряются в интерреналовую ткань. У некоторых амфибий „надпочечная железа даже не успевает принять вид единого образования, а сохраняется, как в первые стадии своего развития, в виде многочисленных клубочков от передней до задней части почек“ (Pende). У круглоротых рыб адреналовая и интерреналовая ткани вообще разобщены. В надпочечнике крокодила и черепахи адреналовая и интерреналовая ткани перемешаны в беспорядочном расположении. У саламандры интерреналовая ткань в виде многочисленных узелков располагается по ходу полых вен, которую она сопровождает до сердца, и по ходу *venae azygos*.

Обыкновенно слово „надпочечник“ употребляют во множественном числе, имея в виду парность органа—правую и левую железы. Правильнее употреблять это слово во множественном числе на основании того, что каждая из желез есть комбинация двух разных тканей с различным функциональным значением—тканей интерреналовой и адреналовой.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Острая недостаточность надпочечников. Эпинефректомия

После первых опытов эпинефректомии, произведенных Brown-Séquard'ом над свинками, собаками, кроликами, крысами и кошками (1856), эти опыты многократно повторялись и повторяются с различными целями. Многочисленные опыты привели к согласному выводу о жизненной необходимости надпочечников. Животное, лишенное надпочечников, погибает быстро и неизбежно. В тех случаях, где животное длительно переживает экстирпацию обоих надпочечников, у него всегда оказывается добавочная надпочечниковая ткань в количестве, достаточном для поддержания жизни. Адреналовая, или хромаффинная ткань далеко не ограничивается одним мозговым веществом надпочечника. По выражению академика Богомольца, медуллярная часть надпочечника есть только самый крупный параганглий хромаффинной ткани. В виде более или менее крупных скоплений, узлов, узелков, в виде отдельных клеток хромаффинная ткань всюду сопровождает симпатическую нервную систему, с которой она и функционально теснейшим образом связана. У некоторых низших животных анатомическая связь адреналовой и нервной систем еще более выражена. У них нет дифференцировки нервных и хромаффинных элементов. Хромаффинная субстанция заложена непосредственно в нервных клетках. В виду такого распространения по всему организму хромаффинных элементов, хирургическое удаление надпочечников по отношению к адреналовой ткани всегда является экстирпацией частичной, неполной. В 1933 г. Viale написал, что „эпинефректомия есть полное выключение функции коры и частичное выключение функции мозгового вещества“. Однако, это не всегда правильно, так как удаление и интерреналовой ткани не всегда бывает полным. Чем полнее удаление интерреналовой ткани, чем меньше добавочной интерреналовой ткани содержится у оперированного животного, тем быстрее животное после операции погибает, и тем меньшее число животных данного вида переживает эпинефректомию.

Сроки переживания удаления обоих надпочечников у отдельных видов животных различны. Эти сроки колеблются также в зависимости от режима после операции. Согреванием животного, подбором соответственной диеты, предохранением животного от мышечных напряжений, от возможных интоксикаций можно несколько продлить время переживания. После удаления обоих надпочечников за один прием гибель наступает быстрее, чем после удаления их в два приема—сначала одного надпочечника, потом, через 10—15 дней, другого. Молодые и старые животные переносят эпинефректомия хуже, чем животные среднего возраста.

Очень часто эпинефректомия производится у крыс. Сроки выживания эпинефректомированных крыс отдельными авторами указываются очень неодинаковые. Так, по данным Verzar'a, средний срок выживания молодых крыс равен 13 дням. По данным Schultzer'a, эпинефректомированные крысы живут от 3 до 13 дней. Крысы, оперированные Morato, жили 1—2 дня. Наоборот, Silverstoni из оперированных 112 крыс убил через полгода 110, т. е. почти все оперированные им животные остались живы. Sisson и March среднее время жизни после эпинефректомии для 30-дневных крыс указывают в 6,2 дня, для 50-дневных крыс—в 4,9 дня, для 70-дневных—в 17 дней.

Свинки почти никогда не переживают эпинефректомии. Большинство оперированных свинок погибают в ближайшие 4—5 дней, немногие живут до 7 дней (Whitehead, Simmonds).

Кролики погибают после двусторонней эпинефректомии через 5—6 дней, редко через 13 дней (Hulgren, Anderson 1899). Koref (1937) утверждает, что кролик после эпинефректомии живет не больше 3—5 часов. По данным Ferreira de Mira и Fontès'a, кролики самцы переживают двустороннюю эпинефректомия лучше, чем самки. У кроликов самцов резистентность к эпинефректомии увеличивается после кастрации. Однако, эти данные противоречат частым, чуть ли не постоянным находкам в придатках у кролика добавочной кортикальной ткани. Из 16 кроликов, переживших эпинефректомия, только у 6 животных названные авторы обнаружили добавочную интерреналовую ткань. На основании этих данных, они делают вывод, что кролики, в противоположность прочим видам животных или вообще могут обходиться без интерреналовой ткани, или функция этой ткани может быть компенсирована функцией какого-нибудь другого органа. Однако, эти авторы напрасно не делают третьего предположения: что добавочная надпочечниковая ткань у их кроликов была, но что они не нашли ее, что более вероятно, чем такое исключительное положение кролика среди всех прочих видов животных.

Сурок, оперированный весной и летом, живет до 8 дней. Но оперированный зимой сурок переживает эпинефректомию несколько месяцев (Britton, Silvette).

Кошка после удаления надпочечников в два приема живет 6—23 дня (Elliott), или 5—8 дней (Suringle, Pfiffner), или 5—7 дней (Britton), или 11 дней (Stewart, Rogoff).

Из 74 собак, оперированных Stewart'ом и Rogoff'ом, 37⁰/₁₀₀ жили 4—9 дней, 10⁰/₁₀₀ жили 10—12 дней, 4⁰/₁₀₀—15 дней, 19⁰/₁₀₀—5 дней. Средний срок жизни эпинефректомированной собаки—7 дней. По данным Freund'a, средний срок жизни эпинефректомированной собаки составляет 8 дней. Одновременное удаление обоих надпочечников вызывает смерть в ближайшие часы или сутки после операции.

Сроки, указываемые цитированными авторами, кажутся слишком большими. При правильно проведенной операции, при действительно полном удалении обоих надпочечников животное погибает в большинстве случаев в течение первых суток. Редко эпинефректомированные собаки и кошки переживают двое суток. Кролики, крысы и мыши в большинстве случаев тоже погибают в течение суток или полутора суток. Если они переживают длительно, можно считать, что они пережили операцию, благодаря наличию у них в достаточном количестве надпочечниковой ткани. Кролики и крысы переживают двустороннюю эпинефректомию приблизительно в 30⁰/₁₀₀.

После операции удаления надпочечников животное (собака, кошка, кролик, крыса, мышь) обычно скоро—через час или раньше—кажется оправившимся от перенесенной травмы. Лишь спустя несколько часов начинает развиваться клиническая картина острой недостаточности надпочечников, нарастающая до самой смерти. Видимо, с существованием добавочной надпочечниковой ткани не всегда, к сожалению, считают авторы, исследовавшие последствия экстирпации надпочечников и особенно исследовавшие влияние кортикальных препаратов. Необходимо напомнить, что оставление небольшой части коры, которое особенно возможно при удалении правого надпочечника, может быть причиной переживания эпинефректомии. Так, по данным Langlois, достаточно оставить 1/6—1/11 надпочечника, чтобы животное пережило эпинефректомию. Biedl, на основании опытов на кошке и на кролике, считает достаточным оставление 1/8 части надпочечника, чтобы обеспечить переживание. Правый надпочечник труден для экстирпации, так как он покрыт поллой веной, при отделении которой легко вызвать тяжелое кровотечение.

А. Tournade пишет, что „полная экстирпация влечет за собой немедленную гибель. Это вопрос часов, редко дней. Срок выживания, различный у отдельных видов животных,

несколько увеличивается, если экстирпация производится в два приема. Это видно из таблицы, составленной Strohl'ем и Weiss'ом.

Сроки выживания после удаления обоих надпочечников в один прием

Вид животного	Часы
Собаки	22 — 138
Кошки	15 — 47
Кролики	8 — 14
Свинки	4 — 9
Крысы	15 — 19
Мыши	8 — 13
Ежи	4
Ласки	21
Лягушки	22 — 45

Сроки выживания после удаления надпочечников в два приема (один через месяц после другого)

Вид животного	Часы после второй операции
Собаки	109 — 114
Кошки	30 — 70
Кролики	21 — 76
Лягушки	30 — 66*

Kahn, Firor, Grollmann, Harrop показали необходимость надпочечников для жизни обезьяны.

Особенно чувствительны к эпинефректомии птицы. Голубь погибает через 4—24 часа после операции (Gouffeni), курица — через 6—15 часов (Herrick, Torstveit), утка — через 7,5—10,5 часов (Bulbring).

Рыба живет после эпинефректомии 3—7 дней (Biedl, Kirsch).

Лягушка переживает удаление надпочечников 2—3 дня, самое большее — 5 дней (Csick, Ludány). По данным Fustionini, максимальный срок жизни эпинефректомированной лягушки — 12 дней, обычный — 2—4 дня. Срок жизни несколько различен у зимней и летней лягушки. По данным Hollander'a, лягушка переживает эпинефректомию 2—7 дней.

Жабы после полного разрушения надпочечников погибают, как правило, независимо от пола и от сезона. Летом они живут недолго: 2—4 дня, самое большее — 12 дней. Зимой средний срок жизни несколько длиннее. Но предельный срок жизни тоже не превышает 12 дней. Для времени выживания большое значение имеет температура, при которой содержатся эпинефректомированные жабы. При температуре среды 16—18° эпинефректомированные жабы погибают в большинстве случаев в течение двух дней. При температуре 57—20

среды 5° они живут несколько дольше. Согревание эпинефректомированной жабы до 35° вызывает быструю смерть при явлениях предсеречно-желудочковой диссоциации и фибрилляции желудочка. Во влажной атмосфере эпинефректомированные жабы живут несколько дольше, чем в сухой. Сохранить жизнь эпинефректомированной жабе введением кортина, адреналина, витаминов B₁ и B₂, глюкозы, хлористого натрия, как и пересадкой надпочечника и гипофиза, не удастся (Fustionini). Если жаба переживает разрушение надпочечников, что, по данным Giusti, бывает в 30%, на вскрытии обычно находятся остатки надпочечниковой ткани (Lascano-Gonzalez).

При обычной эпинефректомии сразу удаляются две ткани—адреналовая и интерреналовая. Потеря которой из них несовместима с жизнью? Вопрос этот решить нелегко.

После выжигания мозгового вещества надпочечника при сохранении кортикальной части животное погибает, как после полной эпинефректомии (данные Vassale, Giuffi, Zangfognini, подтвержденные в дальнейшем Vincent'ом). С другой стороны, удаление одного кортикального вещества, что технически возможно у круглоротых рыб с их анатомически разделенными адреналовой и интерреналовой тканями, оказывается тоже губительным (Biedl, Pende). Относительно результатов удаления только мозгового или только кортикального вещества Tournade приводит следующие данные и соображения: „Vassale и Zangfognini пытались удалить у кошки и у кролика только мозговое вещество при сохранении кортикального интактным: их животные умирали быстро. Когда же физиологи сохраняли небольшую часть мозгового вещества, оперированные животные погибали через несколько недель в состоянии более или менее выраженной кахексии. Эти данные были подтверждены Giuffi. В свою очередь Н. и А. Cristiani показали, что для крысы после удаления надпочечников выживание возможно только в условии сохранения в остатке надпочечника мозгового вещества.

Наоборот, физиологи, занимавшиеся этим вопросом, в дальнейшем пришли к заключению, что мозговое вещество имеет второстепенное значение, что жизненно необходима кортикальная субстанция.

Biedl к разрешению данной проблемы подошел со стороны сравнительной анатомии. Он экспериментировал с морской собакой и с миногой, у которых интерреналовая и адреналовая ткани сохраняются разделенными. Удаление интерренального тела, этого эквивалента надпочечниковой коры, в течение двух или трех недель неизбежно приводит к смерти при явлениях пареза, подобных явлениям, наблюдаемым после

полной эпинефректомии. Если животное выживает, что особенно часто бывает с морской собакой, на вскрытии, как правило, обнаруживаются добавочные гипертрофированные железы. Противоположного опыта на этом виде животного поставить нельзя, так как сюрреналовое тело, благодаря его разбросанности, не поддается полному удалению, но такой опыт может быть проведен на млекопитающих. Biedl для этого удалял один надпочечник и разрезал второй так, что от него оставались только два полюса, содержащие кортикальную ткань: оперированные животные выживали. Wheeler и Sw. Vincent выжигали термокаутером все мозговое вещество, — животные не погибали. Переживают операцию и собаки, у которых Houssay и Lewis удаляли один надпочечник и выскабливали мозговое вещество другого надпочечника. Аналогичные результаты получили Wislowsky и Crowe, Lacassagne и Samsso-pow, которые разрушали мозговое вещество при сохранении кортикального слоя путем применения тщательно дозированного радия. Раньше этих опытов Pende видел, что денервация надпочечника вызывает в течение нескольких недель атрофию мозгового вещества; однако, такое животное после удаления второго надпочечника живет неопределенно долго.

Эти опыты весьма интересны, и значение их кажется ясным. Если удаление обоих надпочечников неизбежно ведет к смерти, а разрушение одного мозгового вещества не ведет к смерти, то должно согласиться с Sw. Vincent'ом о важной роли коры надпочечника. После двусторонней эпинефректомии убивает выпадение функции коры.

Но было бы неосторожным утверждать, что хромаффинная ткань не имеет существенного значения для жизни. Конечно, ни одна попытка удаления одного мозгового вещества не вызывает смерти; но ни одна попытка, по правде говоря, не осуществляет полного удаления хромаффинной ткани. Разрушение мозгового слоя надпочечников исключает главную часть хромаффинной ткани, но оставляет часть этой ткани, рассеянную по параганглиям. Эти органы, весьма различно развитые у отдельных видов животных, разбросанные часто в областях, где оператор не думает их искать, являются вместе с двойственностью структуры надпочечника главным препятствием для экспериментального разрешения данной проблемы" (Tour-nade, *Traité de Physiol. norm. et pathol.*, v. IV).

В курсе эндокринологии Pende пишет: „Исследование Biedl'я и мое показало, что разрушение одного только коркового вещества несовместимо с жизнью. Biedl делал опыты на хрящевых рыбах, у которых корковая часть совершенно отделена от мозговой ткани и может быть целиком удалена. После этого удаления, когда оно полностью удавалось, автор наблюдал

смерть после скрытого периода в 3—7 дней при симптомах прогрессивной мышечной адинамии, обесцвечивания кожи, отказа от пищи“.

Смерть в этих условиях наступает самое большее через три недели. В противоположность данным Vassale'я и Zangrognini, в руках Biedl'я животное после удаления одного надпочечника и выжигания мозгового вещества другого надпочечника, т. е. животное, у которого от обоих надпочечников остается только часть коры, остается живым. Biedl объясняет это совершенной жизненной необходимостью коры надпочечника и возможностью существования без мозгового вещества.

Однако, как было упомянуто, хромаффинная ткань далеко не ограничивается одними надпочечниковыми железами. Поэтому данные Biedl'я доказывают витальную необходимость кортикальной части, но не исключают необходимости и адреналовой ткани, так как в его опытах, конечно, полного выключения адреналовой системы не было. Вероятно, правильнее будет согласиться с Pende, который написал, что „животное для продления жизни нуждается и в корковом и в мозговом веществе, что наличие одного только коркового вещества недостаточно“.

Pende так описывает проявления острой надпочечниковой недостаточности: „Первые симптомы появляются за счет движений: животное начинает медленно двигаться, и понемногу замечается усталость задних лап во время движения. Более того, животному хочется быть ближе к огню; температура в заднем проходе падает на 1—2 градуса и больше. Адинамия быстро растет; животное отказывается от пищи, наконец, ложится на землю и больше уже не в состоянии подняться. Дыхание значительно замедляется, биение сердца все больше замедляется, температура тела все больше падает. Смерть наступает очень медленно, вследствие прогрессирования этих симптомов. Незадолго до смерти я почти всегда видел у собак и у очень молодых котят общие подергивания и настоящие признаки конвульсий“.

А. Tournade так описывает картину острой надпочечниковой недостаточности, вызванной эпинефректомией: „У собаки, кошки, кролика, крысы после латентного периода, длящегося несколько часов, симптомы появляются постепенно. Оперированное животное становится печальным, апатичным, оно лежит неподвижно, дышит с трудом. Если его принудить двигаться, оно идет неверной походкой и очень быстро устает. Мало-помалу явления протрации нарастают. Животное не ест. Иногда наблюдаются рвота, остановка перистальтики, у кошки—сильное слюнотечение. Артериальное давление падает сначала быстро на 20—30 мм Hg, потом постепенно (Szymo-

nowics, Borrutau, Strohl, Weiss, Gautrelet, Thomas). Однако, иногда давление может в течение нескольких часов оставаться в пределах нормы (Lewandowsky, L. Camus и Langlois, Sw. Vincent, Hoskins и MacClure, Gley и Quinquaud, Bazett). Сердцебиение медленно, неправильно. Пульс мал и слаб. Дыхание, сначала учащенное, становится редким и глубоким по мере приближения смерти. Температура понижается, особенно в последние часы (Hultgren и Anderson), терморегуляция не действует (Gautrelet и Thomas). Иногда в последние часы жизни наблюдается чрезмерная реактивность к чувствительным раздражениям. Судороги бывают часто у кроликов (Brown-Séquard, Tizzoni) и редко у собаки и у кошки (Hultgren и Anderson).

У лягушки двусторонняя сюрреналектомия, произведенная путем каутеризации, сначала не вызывает никаких нарушений. Но спустя сутки нарушения начинают проявляться, животное начинает медленно двигаться; оно слабо реагирует на раздражения; брошенное в воду, оно делает несколько плавательных движений, потом идет ко дну и медлит подняться на поверхность. Парез и потеря двигательной координации проявляются сначала в задних лапах, потом быстро генерализуются. Раздражения, даже самые болезненные, остаются без ответа. Дыхание замедляется, зрачок суживается, сокращения сердца ослабевают и замедляются, и животное умирает. Неизбежная гибель наступает еще скорее, если эпинефректомированная лягушка подвергается утомлению путем повторных раздражений (Abelous, Albanès).

Недавно (1921) Giusti, резюмируя свои опыты с выжиганием каутеризацией надпочечников (опыты, сделанные на 200 лягушках и 300 жабах), подтвердил смертельность двусторонней декапсуляции и, наоборот, безвредность односторонней эпинефректомии. Жаба приблизительно в 30% переживает полную эпинефректомия. Эти данные соответствуют данным, полученным на кролике и на крысе. Проявлением недостаточности является прогрессирующая астения, особенно выраженная незадолго до смерти" (A. Tournade, Etude physiologique des capsules surrénales).

После короткого латентного периода эпинефректомированное животное впадает в протрацию и в коматозное состояние. Кровяное давление в то время, когда начинают проявляться патологические симптомы, падает катастрофически круто. Но дальше падение замедляется, и гипотония нарастает постепенно и прогрессивно до смерти. Дыхание глубоко и быстро, особенно в последние часы жизни. Температура тела понижается, наряду с потерей терморегуляции. У эпинефректомированного животного не удается вызвать лихорадочной реакции

ни уколом в мозг, ни заражением. Внутрисердечное введение молока, которое у здорового кролика вызывает повышение температуры до 41° , у животного эпинефректомированного не вызывает повышения температуры, но дает сильно токсический эффект при быстро нарастающей гипотермии (Chahowitch, Arnovlievitch, Vichtjitch).

Начиная с первых проявлений острой недостаточности надпочечников, концентрация сахара в крови уменьшается. Гипогликемия, как и гипотония и гипотермия, прогрессивно углубляется до смерти. Нарушения питания не успевают развиться, так как смерть наступает слишком быстро.

Адинамия—один из первых признаков и, вероятно, один из наиболее постоянных признаков надпочечниковой недостаточности. Адинамия при острой недостаточности надпочечников свойственна всем видам животных, у которых только исследовалась эта недостаточность. Эпинефректомированные рыбы перестают двигаться и не уплывают, когда их хотят взять в руки. Эпинефректомированная лягушка, будучи положена на спину, лежит, не пытаясь перевернуться. Эпинефректомированная крыса, пущенная в воду, с большим трудом выплывает или не выплывает вовсе и тонет. Эпинефректомированные собаки сидят или лежат смирно и почти не стараются вырваться, когда у них берут кровь или когда им делают инъекцию. Здоровая крыса может бежать в колесе часами. Эпинефректомированная крыса очень скоро отказывается бежать, складывает лапки и катится пассивно. Адинамия и астения—постоянные спутники клинических форм недостаточности и извращения функции надпочечников.

Понижение работоспособности в условиях искусственного раздражения мышц у животного или мышцы, изолированной от эпинефректомированного животного, описывалось неоднократно (Hirase, Gans, Miley, Wachholder, Morgenstern—у лягушки, Kühl, Fontès, Ingle—у теплокровных). При соответствующем подборе ритма раздражения и величины нагрузки мышца нормального животного работает часами без признаков утомления, т. е. без уменьшения амплитуды и скорости сокращения, без задержки расслабления, без удлинения латентного периода, без перерывов в реакции. Мышца эпинефректомированного животного быстро начинает проявлять утомление—тем быстрее, чем больше времени прошло между операцией и испытанием работоспособности. Амплитуда сокращений понижается. Мышца все медленнее отвечает сокращением на включение электрического тока и наконец, совсем перестает отвечать на раздражение.

По данным Хавиной, у лягушки после выжигания надпочечников „в тех случаях, когда имелась ранняя адинамия,

выражавшаяся в замедленных движениях (такие лягушки обычно не прыгают), отечности, замедленных дыхательных движениях,—никогда не удавалось получить типичного симпатического эффекта на кривую утомленной мышцы. Утомление наступает значительно быстрее—через 9—11 минут (в норме через 21—25 минут). Характерны быстро наступающие контрактуры. Зачастую раздражение симпатических волокон не улучшает работу, а, наоборот, расстраивает ее. Кривая в момент раздражения симпатикуса принимает неровный характер. Мышца отвечает не на каждое раздражение и неодинаковым сокращением. Так как у лягушки имеется дополнительная интерреналовая ткань, то получение резкой адинамии не всегда удавалось. В этих случаях (23% всех случаев на оперированных лягушках) имел место симпатический эффект, но он характеризовался непостоянством, небольшим увеличением амплитуды сокращений, по сравнению с нормой, контрактура наступала быстрее. Все сказанное дает, повидимому, возможность сделать предположение, что при отсутствии кортина в организме—в случае удаления надпочечников и в случае заболевания корковой системы—исчезает влияние симпатической нервной системы на функциональное состояние поперечнополосатой мышцы“.

Интересно, что адреналинизация не улучшает работоспособности мышцы эпинефректомированного животного, что доказывает, что нарушение сократительности и возбудимости наступает именно вследствие выпадения функции кортикальной части надпочечника.

У жабы после разрушения надпочечников быстро—летом через 2—3 дня, зимой несколько позже—появляются признаки астении, прогрессирующей до смерти. Сначала астения характеризуется торможением рефлекторной возбудимости, потом кататонией. Симптомы напоминают описанные Houssay'ем у гипофизектомированных жаб. Но после гипофизектомии астения начинается позже, развивается медленнее и достигает высшей степени, чем после эпинефректомии (Houssay).

Маес приписывает астении эпинефректомированных животных нервное, не мышечное происхождение. Автор настаивал сначала на сохранении мышечной нормальной возбудимости при прямом раздражении, на быстрой утомляемости рефлекса, на плохой проводимости нерва. Но дальнейшее исследование Маес'а привело к выводу об особенной склонности мышцы эпинефректомированного животного к контрактуре утомления. Поражается ли центральная и периферическая нервная система при острой надпочечниковой недостаточности, или не поражается, это не исключает значения поражения непосредственно мышцы.

Cicardo тоже приписывает астении при надпочечниковой недостаточности центральнонервное происхождение, не исключая, однако, изменений и самой мышцы. Так, исследование рефлекторной деятельности у эпинефректомированной жабы показывает постоянное центральное угнетение. В период выраженной астении реобаза нервной системы всегда повышена, хотя хронаксия и остается в норме. Реобаза мышцы в этот период тоже всегда увеличена. Хронаксия мышцы удлиняется, но не постоянно. В период начинающейся астении хронаксия сохраняется в норме. Реобаза тоже иногда сохраняется в норме, но иногда повышается и в этом периоде. Несовершенство мышечной функции уже в этом периоде надпочечниковой недостаточности, еще до развития настоящей адинамии проявляется нарушением рефлекторной передачи. Дальше присоединяется легкая утомляемость рефлексов, дальше — нарушение периферической моторики. На основании этих наблюдений, Fustionini считает происхождение адинамии после эпинефректомии центральным. Однако, указание Fustionini на нормальную кривую нервно-мышечного утомления, на нормальную сократительность мышцы при раздражении с нерва и на intactность запаса мышечного гликогена настолько противоречит данным многих других исследователей, что лишает и другие его данные убедительности или, по крайней мере, ставит их в положение данных, нуждающихся в проверке.

Недостаточность надпочечников отражается и на сократительности и работоспособности сердца. Если жаба после выжигания надпочечников гальванокаутером живет несколько дней, у нее развивается брадикардия, прогрессирующая до смерти. В период выраженной астении, когда перевернутая на спину жаба лежит не пытаясь перевернуться, когда уже достаточно выражена брадикардия, реобаза и хронаксия желудочка значительно увеличиваются. На электрокардиограмме — понижение и растяжение волны R. При согревании эпинефректомированной жабы быстро наступает диссоциация предсердий и желудочков, и сердце останавливается. Эта реакция со стороны сердца на согревание объясняет, почему эпинефректомированная жаба быстро погибает от согревания до $36-37^{\circ}$, что нормальная жаба выносит долго без ущерба (Fustionini, Cicardo).

Наряду с уменьшением работоспособности сердца извращается реактивность его к нервным раздражениям. „Максимальные изменения были в период наиболее ярко выраженной адинамии поперечнополосатой мускулатуры. Изменения реакции сердца на раздражение симпатических преганглионарных волокон через несколько дней после операции выра-

жались в полном отсутствии ответа сердца на раздражение нерва; в дальнейшем периоде интоксикации это сменялось извращением реакции на раздражение симпатических волокон. Применение адреналина как при накапывании на поверхность сердца, так и при введении непосредственно в канюлю в эти периоды отсутствия реакции сердца на раздражение симпатических волокон тоже не вызывало изменений в работе сердца. Таким образом, удаление надпочечных желез вызывает резкое изменение реакции сердца на раздражение симпатических волокон. Надо считать, что явления эти полностью зависят от удаления интерреналовой ткани" (Сперанская, Степанова).

Как видно будет из дальнейшего изложения, острая надпочечниковая недостаточность тяжело отражается на обмене веществ в мышце, и активные препараты коры надпочечника оказывают влияние на химический состав, на обмен и свойства мышц. Отсюда ясно, что функционально интерреналовая ткань связана с мышечной системой. Эта функциональная связь была ясно доказана Богомольцем в одной из его первых работ, проведенной в то время (1905), когда еще не были получены активные препараты интерреналовой ткани. Это исследование показало, что состояние надпочечниковой коры, учитываемое по морфологической картине ее, изменяется при мышечной работе и в зависимости от мышечной работы: явления усиленной секреции во время работы, явления секреторного истощения при утомлении, явления интоксикации до развития дегенеративного состояния после чрезмерной работы при тяжелом утомлении.

Значительно позже этой работы Богомольца Romz (1938) опубликовал свои данные о гипертрофии надпочечника под влиянием мышечной работы. По его данным, только длительная и напряженная мышечная работа вызывает ясную гипертрофию надпочечника. Эта гипертрофия — нормальное явление. В мышце работающей и утомленной вырабатывается какое-то вещество, действующее раздражающе на кору надпочечника. Это вещество переходит в кровь. Введением свинке сыворотки утомленных животных или диализата этой сыворотки можно вызвать гипертрофию надпочечниковой коры у свинки. Патологическая мышечная работа связана с образованием такого же вещества. Так, сыворотка больных столбняком и диализат этой сыворотки при введении свинке вызывают у нее гипертрофию коры надпочечника и появление признаков усиленной секреции. Чем тяжелее судорожное состояние больного, тем сильнее действует на надпочечник его сыворотка (Romz). У людей тяжелого физического труда надпочечники обыкновенно крупнее, чем у людей легкого труда (Jaffé, Sternberg).

Вероятно, что влияние гормона коры надпочечника на сократительность не ограничивается только мышцей, но распространяется и на другие сократительные элементы. Это предположение основывается на угнетении других сократительных элементов после эпинефректомии. Исследование, произведенное в нашей лаборатории Дзюбинской, показало угнетение в результате удаления надпочечников подвижности лейкоцитов крови и угнетение их фагоцитарной активности. В тех условиях, когда фагоцитарное число для лейкоцитов, взятых от нормального животного, колеблется от 4,91 до 9,19 и в среднем составляет 6,24, фагоцитарное число для лейкоцитов, взятых от эпинефректомированного животного, колеблется от 2,40 до 4,58 и в среднем составляет 3,11.

Артериальная гипотония, наблюдающаяся, как правило, при надпочечниковой недостаточности, вероятно, имеет двойное происхождение. С одной стороны, она наступает в результате выпадения функции коры. Однако, не следует слишком увлекаться корой и забывать о мозговом веществе надпочечника с его гормоном, специализированным на возбуждение и поддержание тонуса симпатической нервной системы, имеющей весьма важное значение для сосудистого тонуса и, следовательно, для артериального давления.

Хроническая недостаточность надпочечников

Хроническая недостаточность надпочечников, осуществляемая в эксперименте, характеризуется нарушением роста и обмена веществ. Rende так описывает состояние животных в хронической недостаточности надпочечников: у кошек и у собак, у которых при операции была оставлена некоторая часть надпочечника, развивается более или менее быстро прогрессирующее похудание. Симптомы хронической недостаточности: „выпадение волос, диффузное или клочками, волосы становятся желтоватыми, ломкими; нерегулярное повышение температуры до $39,4^{\circ}$, сопровождающееся в последние моменты гипотермией на $1-2^{\circ}$; отсутствие аппетита, иногда симптомы острого временного вспучивания живота; запор; похудание, до известной степени не зависящее от питания, наблюдающееся даже тогда, когда животное продолжает достаточно питаться, бледность видимых слизистых, общая усталость, стремление к отдыху, сонливость; выраженная астения задних конечностей, чередующаяся иногда с приступами преходящих судорожных сокращений, повышенная болезненность при надавливании на окологривочные мышцы и задние конечности, раздражительность, чередующаяся с периодами апатии, живости и нормального состояния; предсмертные симптомы: пониже-

ИНТЕРРЕНАЛСВАЯ ВЕЩЕСТВО

Кора надпочечника у человека это разделение на две части: переднюю и заднюю. Хорошо дифференцированы слои — зона гломерулы, зона фолликулы и зона стромы. Зона фолликулы является наиболее активной в отношении выработки гормонов. Зона стромы характеризуется как бы атрофией.

ние температуры, рвота, икота, поносы, абсолютное общее бессилие, общее дрожание, общие конвульсии“.

При медленном разрушении надпочечников молодые животные перестают расти (см. дальше). Взрослые животные худеют и чахнут. Такие животные проявляют необыкновенную восприимчивость к инфекции и чувствительность к интоксикации.

Pende у животных в хронической надпочечниковой недостаточности видел в некоторых случаях вторичную анемию. Но это наблюдение не подтвердилось. Вероятно, хроническая недостаточность не сопровождается постоянными изменениями в составе крови, так как наряду с наблюдаемой иногда вторичной анемией, известны случаи сохранения состава крови без изменений (Hulgren, Anderson) и случаи гиперглобулии (Szymonovic, Oppenheim, Loeper).

Расстройство функции надпочечников нередко связано с расстройством функции половых желез.

На вскрытии животных, погибших от надпочечниковой недостаточности, обнаруживаются мозговые кровоизлияния, повреждения сердечно-нервного аппарата и периферической нервной системы, атоничные язвы и кровоизлияния в слизистой оболочке желудка и кишок. У кошек после удаления надпочечников изъязвления в желудке и в кишках, которые иногда не только захватывают слизистую, но и распространяются на мышечный слой, наблюдаются в 30% (Stewart, Rogoff). Часто изъязвления имеют множественный характер. У кроликов эпинефректомия вызывает отек слизистых оболочек, частые кровоизлияния и ulcerации желудка, у собак—воспаление слизистой оболочки желудка и кишок, иногда изъязвления. У крыс воспалительные явления в желудке наблюдаются после эпинефректомии в 59%, множественные кровоизлияния—в 83%.

ИНТЕРЕНАЛОВАЯ ТКАНЬ, КОРТИКАЛЬНОЕ ВЕЩЕСТВО НАДПОЧЕЧНИКА

Кора надпочечника у млекопитающих состоит из трех слоев. У человека это деление на три слоя не очень отчетливо. Хорошо дифференцированы три слоя в коре надпочечника лошади, собаки, дикобраза, сурка. Наиболее периферичный слой—*zona glomerulosa*—зона, содержащая наибольшее число делящихся клеток. Средний слой—*zona fasciculata*—характеризуется наиболее отчетливо выраженными морфологическими признаками секреции. Самый глубокий слой—*zona reticularis*—характеризуется наименьшим размером клеток, которые выглядят как бы атрофичными, засоренными пигментом. Они

редко делятся. Секреторная активность их значительно меньше секреторной активности клеток фасцикулярной зоны.

Гломерулярная зона состоит из цилиндричных или овоидных, хорошо окрашивающихся кислыми красками клеток. Ядро выглядит компактным и гомогенным. Иногда лишь в нем удается рассмотреть хроматиновую сеть. Часто встречаются фигуры деления прямого и митотического. Протоплазма окрашивается интенсивно и содержит много липоидных включений. Границы между клетками вполне отчетливы.

В фасцикулярной зоне клетки принимают вид прямоугольных или квадратных. При обычных методах обработки и окраски микроскопического препарата бросается в глаза альвеолярность их структуры. Поэтому эти клетки называются иногда спонгиозитами (Guieysse). Однако, это не альвеолы. Альвеолярный вид определяется большим количеством жирных и липоидных включений. Эти включения всегда обнаруживаются в клетках коры надпочечника, изменчивые числом и составом у отдельных видов животных и у одного животного в зависимости от разных состояний нормальных и патологических. Среди клеток фасцикулярного слоя фигур деления меньше, чем среди клеток слоя гломерулярного. Попадают иногда двудерные клетки. Клетки с хорошо различимыми границами между ними располагаются тяжами, которые продолжают в следующей, более глубокой ретикулярной зоне. В общем похожие на клетки фасцикулярного слоя, клетки ретикулярной зоны характеризуются как бы атрофическим видом, более гомогенной протоплазмой, меньшим количеством жировых и липоидных включений. Наряду с липоидными включениями, в клетках коры надпочечника содержатся включения пигментные, количество которых увеличивается при переходе от более поверхностных рядов к более глубоким.

Разделение кортикального вещества надпочечника на три слоя—разделение чисто морфологическое. „Принятое в гистологии деление коркового вещества на три пояса—*zona glomerulosa*, *zona fascicularis* и *zona reticularis*—не оправдывается физиологическим значением его элементов. Входящие в состав коры паренхиматозные клетки представляют лишь различные стадии жизнедеятельности одного и того же железистого элемента. Морфологически процесс этот находит себе выражение в ряде переходных форм от главной клетки к деломорфной. Паренхима самых внутренних слоев коркового вещества носит обычно атрофический характер“ (Богомолец).

Эта цитата приведена из работы, опубликованной в 1909 г. В настоящее время взгляд этот принят широко. Большинство исследователей пришло к признанию клеток отдельных зон

клетки...
фигур...
ружний...
Клетки ретикулярной...
элементы в...
сравнивает...
положением и...
кожном эпителии...
слоем среднюю...
железы растут...
ферин—липоидные...
gard, Goormaghtigh).
У молодых...
и мозгов...
эпителиальных...
ткань,—так называемая...
вание временно. У...
неделе жизни, у...
возникновением...
самки не наступает...
Если наступает...
Кастрация до...
зоны х. Поздняя...
когда зона х уже...
У взрослых...
и кортикальной...
тканьные гигантские...
Lacassagne'ем и...
В надпочечнике...
кальных элементов...
ческое значение...
раньше образования...
только у летних...
клетками"—cellules...
эти клетки были...
на происхождение...
ваты мезодермы...
они представляют...
гранулоциты...
летними клетками...
их можно обнаружит...
ками липоидными...
лиферирующими...
фильная. Ацидофиль...
Появление...
ее

коры клетками одного корня в разных фазах развития. Герминативный слой—клетки гломерулярной зоны с их частыми фигурами прямого и непрямого деления. Главный функционирующий слой—фасцикулярная зона, или слой спонгиоцитов. Клетки ретикулярного слоя представляют собой самые старые элементы в состоянии физиологической атрофии. Prenant сравнивает расположение слоев в коре надпочечника с расположением и образованием клеточных слоев в покровном кожном эпителии. Старая теория признавала герминативным слоем среднюю фасцикулярную зону, из которой в глубину железы растут пигментные клетки ретикулярной зоны, к периферии—липоидные клетки гломерулярной зоны (Bernard, Bigard, Goormaghtich).

У молодых животных на границе между кортикальным и мозговым слоями надпочечника располагается узкая полоса эпителиальных клеток, посылающая отростки в медуллярную ткань,—так называемая „х-зона“ (Howard, Miller). Это образование временно. У мышей самцов оно исчезает к пятой неделе жизни, у самок, наоборот, начинает развиваться с возникновением овуляции. Если оплодотворения молодой самки не наступает, зона х персистирует до 3—6 месяцев. Если наступает беременность, зона х исчезает и у самок. Кастрация до полового созревания обуславливает сохранение зоны х. Поздняя кастрация, произведенная в том возрасте, когда зона х уже исчезла, вызывает появление ее (Martin).

У взрослых млекопитающих на границе между мозговой и кортикальной тканями располагаются редкие соединительнотканые гигантские фагоцитирующие элементы, названные Lacassagne'ем и Reynaud симпластами.

В надпочечнике лягушки, кроме хромаффинных и кортикальных элементов, содержатся особые клетки, физиологическое значение которых неизвестно. Эти клетки считались раньше образованиями периодическими. Они обнаруживались только у летних лягушек, потому и назывались „летними клетками“—*cellules d'été*, *Sommerzellen* (Radu). Впервые эти клетки были описаны в 1898 году (Stilling). Взгляды на происхождение их расходятся. Возможно, что это—дериваты мезодермы (Ciaccio, Palzelt-Kubiss). Возможно, что они представляют собой модифицированные базофильные гранулоциты (Radu, Grynfeldt). Несмотря на название их „летними клетками“, оказалось, что в надпочечнике лягушки их можно обнаружить во все месяцы в году, наряду с клетками липоидными и хромаффинными. В „летних клетках“ дифференцируются два вида зернистости—ацидофильная и базофильная. Ацидофильная постоянна. Базофильная периодична. Появление ее означает начало секреторной фазы, исчез-

новение — разгар секреторной фазы. Секреторные периоды „летних клеток“, или правильнее клеток Stilling'a, как-то связаны с половыми циклами, насколько об этом можно судить по кривой базофильной зернистости. Максимальная секреторная активность, выражающаяся выделением базофильных гранул, во времени совпадает с проэстральным и эстральным периодами. В анэстральном периоде секреция в клетках Stilling'a едва намечена (Kucknerowitz).

Добавочная интерреналовая ткань

Интерреналовая ткань, как и адреналовая, не ограничивается одними надпочечниковыми железами. Добавочные интерреналовые образования обнаруживаются у многих животных. Довольно часто добавочные узлы кортикальной ткани обнаруживаются у лошади. По данным Blanchard'a, который гистологически исследовал 24 таких узла, весом от 10 до 600 мг, структура их соответствует структуре коры надпочечника. Поверхностный слой, соответствующий гломерулярной зоне, состоит из прямых и изогнутых клеточных тяжей. Глубже лежат крупные овоидные, набитые липоидами, клетки, соответствующие клеткам фасцикулярной зоны. Клетки, расположенные еще глубже, видом напоминают клетки ретикулярной зоны надпочечника. Центр узла состоит из соединительной ткани, пронизанной венулой. Васкуляризованы особенно хорошо два наружных слоя. Добавочные скопления интерреналовой ткани в париетальной брюшине у коней встречаются в 21,3%, у кобыл — в 20,98%. В 35,6% эти узлы весят меньше 10 мг, в 58,5% — больше 100 мг. Самый крупный узел, найденный Blanchard'ом, весил 2000 мг. Химически, как и морфологически, добавочные узлы интерреналовой ткани соответствуют коре надпочечника. Так, в 1 г свежей ткани интерреналового узла обнаружено 0,76—1,76 мг редуцированной аскорбиновой кислоты, в коре надпочечника того же животного — 0,73—1,69 мг, т. е. столько же. В добавочной интерреналовой ткани найдено 0,75—46,0 мг каротена, в коре надпочечника того же животного — 1,17—6,40 мг. В интерреналовых добавочных узлах найдено 1,034—1,620% холестерина, в коре надпочечника — 1,408—2,215% (Blanchard).

У крыс добавочные надпочечники состоят преимущественно из интерреналовой ткани. По периферии узла клетки мелкие и сжаты, в центре — крупные, зернистые и вакуолизированы. Узел одет соединительной тканью. Иногда узлы интерреналовой ткани обнаруживаются в контакте с симпатическими ганглиями. Но большая часть их располагается независимо от ганглиев и от адреналовой ткани. Если крыса переживает дву-

стороннюю эпинефректомию, добавочные узлы интерреналовой ткани подвергаются гипертрофии (Lascano-Gonsalez).

У кроликов добавочные надпочечники Biedl находил в 15—20%, Koch—в 15%, Jaffe и Marine в 70%, Kojima—в 90%. Они располагаются чаще всего по ходу полых вен, около почек, около половых желез. Интерреналовая ткань постоянно обнаруживается у кроликов самцов в epididymis, у самок—в eperiorum. Особенно заметны и легко обнаруживаемы эти образования у кроликов на фоне атрофии половой железы после разрушения гипофиза, так как они в этих условиях почти не деградируют. У кролика эти скопления кортикальной ткани около половых желез не атрофируются с возрастом и представляют собой образование перманентное (Nyka, Lacassagne). Узелки интерреналовой ткани у кролика одеты соединительно-тканной капсулой и хорошо васкуляризированы (Regaud 1899).

Интерреналовая ткань в epididymis часто обнаруживается у новорожденных мальчиков (Dagonet, Pilot, Friedland). По данным Wresel'я, интерреналовая ткань в epididymis обнаруживается у новорожденных в 76%. Узлы имеют диаметр от 0,5 до 2,0 мм и состоят преимущественно из клеток, соответствующих клеткам гломерулярной и фасцикулярной зон надпочечника. С возрастом у людей эти образования регрессируют до фиброзного остатка. Случаи персистирования интерреналовой ткани в epididymis человека описаны Mosto, Trabucco, Marsella.

Химический состав коры надпочечника и кортикальные препараты

Кора надпочечника содержит исключительно много жира и липоидов. Общее содержание липоидов в коре достигает 40% сухого веса (Biedl). Главная составная часть липоидов надпочечниковой коры—эфиры холестерина. Несколько меньше, чем эфиров холестерина, в коре надпочечника содержится фосфатидов—лецитина и кефалина,—еще меньше нейтрального жира. Холестерин в коре этерирован главным образом пальмитиновой, отчасти стеариновой и олеиновой кислотами. Величина липоидных включений колеблется от 0,4 до 1,8 миллимикрона. Наряду с однопреломляющими липоидами в коре надпочечника обнаружены и двоякопреломляющие липоиды, названные Bernard'ом и Bigard'ом лабильным жиром (graisse labile).

Липоиды надпочечниковой коры не растворяются водой, плохо растворяются спиртом и хорошо растворяются хлороформом и этиловым эфиром. Осмиевой кислотой они окрашиваются в серочерный цвет, переходящий в настоящую черноту только после длительной обработки осмием. Как

окраска суданом, так и осмирование лишают липоиды коры надпочечника двойной преломляемости. Однако, несмотря на потерю анизотропности, благодаря чему липоиды даже в поляризованном свете не отличаются от нейтрального жира, липоиды, в противоположность нейтральному жиру, после осмирования сохраняют растворимость в ксилоле, хлороформе и бергамотовом масле.

Нейтрального жира в надпочечниковой коре немного, как немного и свободного холестерина.

В коре надпочечника человека содержатся 2,08% фосфатидов, в коре надпочечника лошади—6,74%. В бычьем надпочечнике в кортикальном слое—3% холестерина, 6% лецитина, сфингомиелин, френозин, екорин. Из коры надпочечника свиньи в этиловый эфирный экстракт переходят 60% всех жиров и липоидов. В этой фракции определяются эфиры холестерина, свободный холестерин, ненасыщенные фосфатиды и нейтральный жир. Петролевым эфиром экстрагируются 24,68% липоидов надпочечниковой коры, среди которых большая часть оказывается ненасыщенными фосфатидами и френозином. Бензойным эфиром и этиловым спиртом экстрагируются только 15,2% липоидов. В эту вытяжку переходят насыщенные липоидные соединения, главным образом пальмитиновый и карнаубоновый эфиры холестерина и кефалин (Biedl). Wagner выделил из коры надпочечника свиньи, кроме холестерина, кефалина и лецитина, диамино-монофосфатид типа сфингозина и вещество, близкое к екорину—куорин.

У молодых животных холестерин распределяется довольно равномерно между мозговой и корковой частями надпочечника. С возрастом увеличивается содержание эфиров холестерина при сохранении количества свободного холестерина относительно постоянным. У свиньи, барана, лошади и быка содержание свободного холестерина в кортикальном веществе составляет 0,3—0,5%. Общий холестерин, т. е. свободный и этерированный, концентрируется преимущественно в ретикулярном слое. Липоидного фосфора в коре больше, чем в мозговом слое надпочечника. Соотношение количеств липоидного фосфора в кортикальной и в медуллярной тканях составляет 4:3. Количество фосфора, вычисленное в P_2O_5 , в кортикальном веществе надпочечника барана, быка, теленка, козы, лошади, мула и свиньи равно 0,387—0,539% свежей ткани, в мозговом веществе—0,324—0,510% (Leulier, Reval). Parhon и Sahane приводят следующие данные о содержании холестерина в надпочечнике: у быка—0,654%, у коровы—0,440, у барана—0,452, у овцы—0,510, у свиньи—1,571, у свинки—3,491—6,681, у кролика—8,072, у собаки—6,00, у кошки—10,882%.

Липоидные включения интерреналовой ткани у лягушки, в противоположность липоидным включениям адреналовой ткани, не осмируются (Radu).

Структура пигмента, этого постоянного компонента интерреналовой ткани, особенно в большом количестве накапливающегося с возрастом, в точности неизвестна. Это какой-то окрашенный дериват липоида, не содержащий железа и порфиринового ядра, т. е. не имеющий отношения к пигменту крови. Дериваты кровяного пигмента иногда в надпочечниковой коре встречаются. Но пропитывание интерреналовой ткани производными гемоглобина наступает только при патологических условиях—в результате гемолиза или кровоизлияния в надпочечник. Тогда пигмент коры представляет собой гемосидерин, совершенно отличный от физиологического пигмента коры. После подкожного введения раствора гемоглобина в надпочечниковой коре обнаруживаются черные зерна. Зона гломерулярная и периферические слои фасцикулярной зоны этого пигмента не откладываются. В средних слоях фасцикулярной зоны постепенно откладывается весьма оксифильная зернистость, не содержащая железа. Клетки при этом теряют свой характерный вид спонгиоцитов. В наиболее глубоких слоях фасцикулярной зоны откладывается железосодержащая зернистость. Таким образом, при известных условиях клетки надпочечниковой коры проявляют себя как настоящие охроциты, т. е. клетки, фагоцитирующие распадающийся гемоглобин, несмотря на эпителиальную их природу (Broussy). Охроцитами вообще могут быть клетки и мезенхимального и эпителиального происхождения. В этом отношении клетки надпочечниковой коры не представляют собой исключения. Железосодержащие осколки гемоглобина фагоцитируются и мелкими зернистыми клетками легкого (Granel) и почечным эпителием (Линдеман).

Кроме физиологического пигмента неизвестной структуры, окраску надпочечниковой коры придают растворяющиеся в липоидах экзогенные пигменты—каротен и ксантофилл. В коре надпочечника быка обнаружен эндогенный меланин, в коре надпочечника лошади—тоже эндогенный неизвестной структуры черный пигмент. Оба эти пигмента представляют собой высокомолекулярные недиализирующие соединения (Roger, Findley).

Отличительная способность интерреналовой ткани заключается в исключительно высоком содержании в ней аскорбиновой кислоты, или витамина С.

Среди постоянных компонентов надпочечниковой коры следует упомянуть глутатион не только потому, что по содер-

жанию глутатиона надпочечник занимает первое место среди всех тканей у большинства животных, но и потому, что надпочечнику приписывается синтез глутатиона.

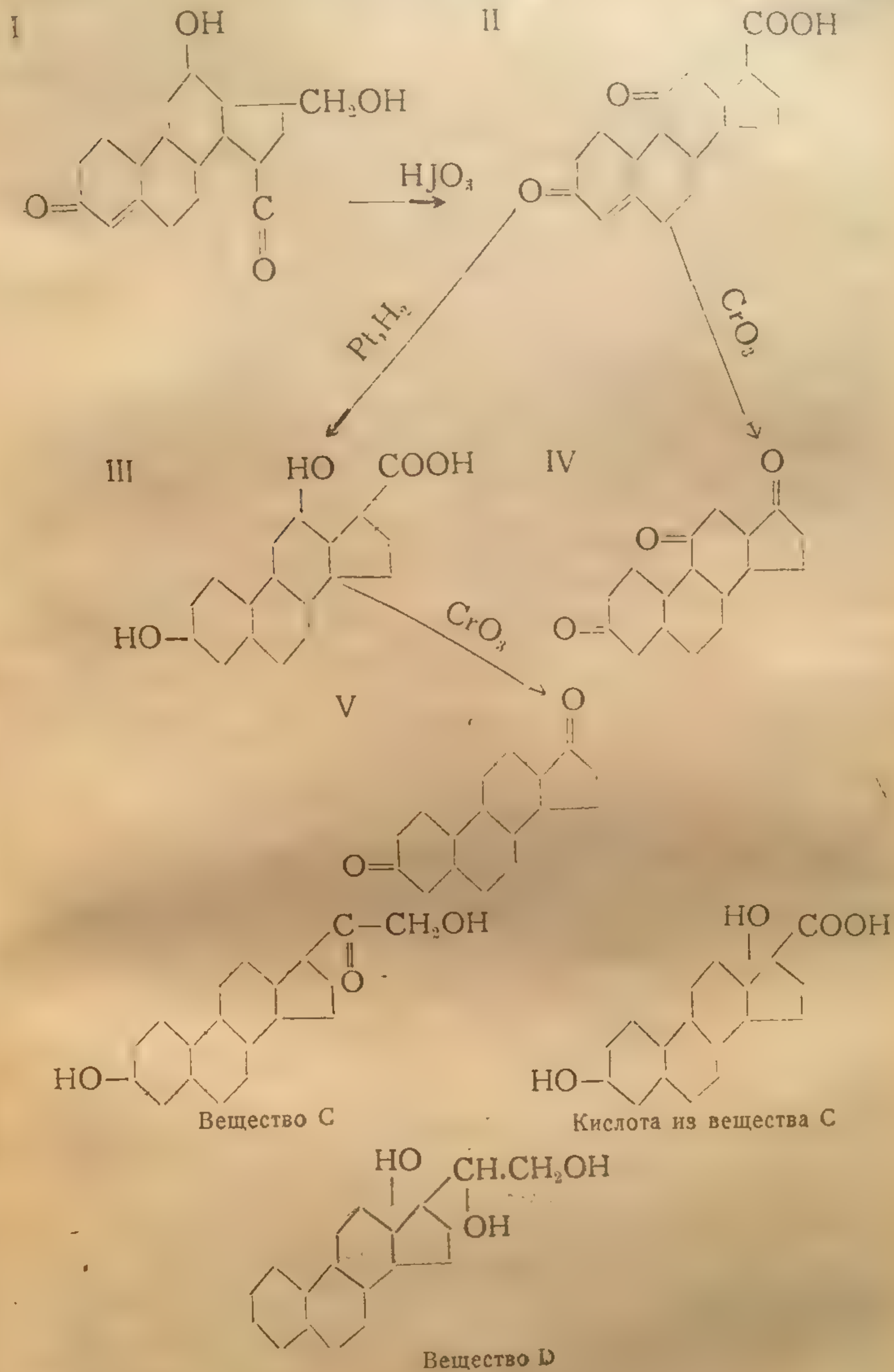
В надпочечниковой коре довольно много иода. Определяемое в целом надпочечнике, без дифференцировки мозгового и кортикального слоев, количество иода подвержено значительным колебаниям не только у отдельных видов животных, но и в пределах каждого вида. Абсолютное количество иода в медуллярной части надпочечника быка колеблется от 22 до 66 γ %, в высушенной мозговой части — от 16 до 20 γ %. В надпочечнике человека и собаки иода больше, чем в надпочечнике быка (Elmer, Scheps).

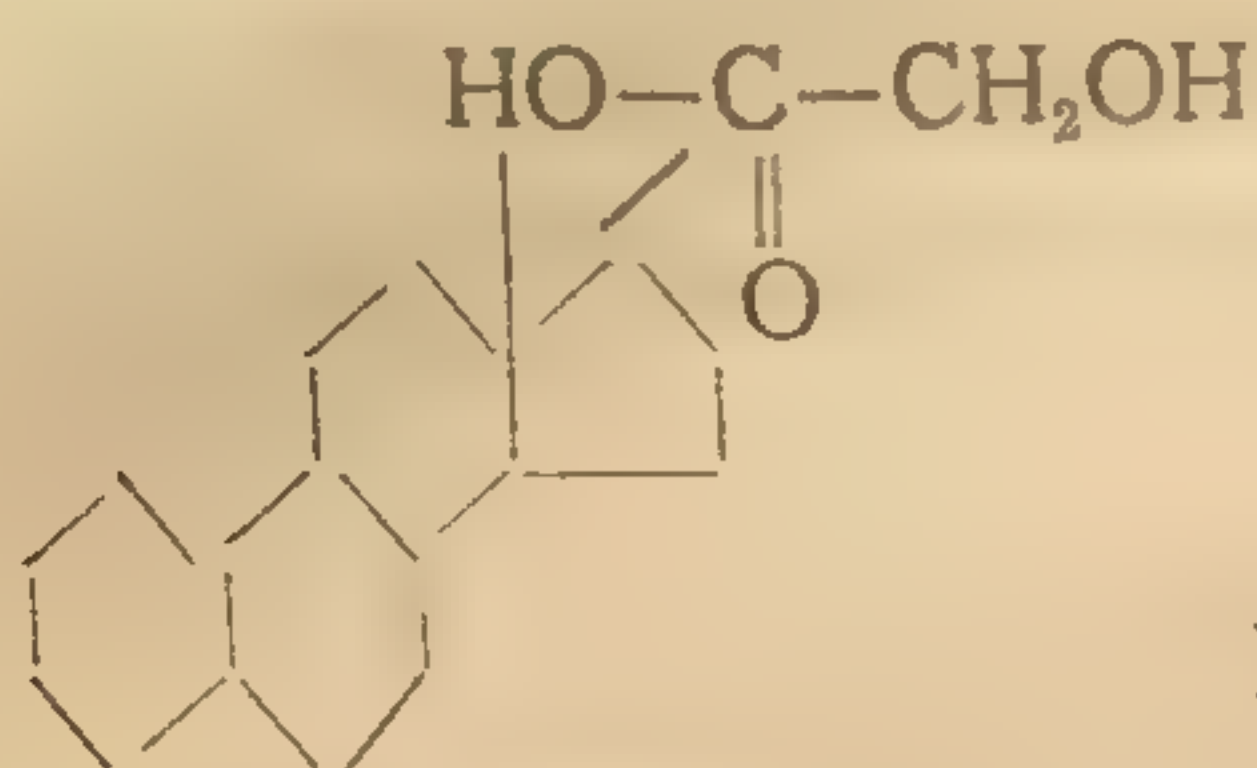
Постоянным компонентом коры надпочечника является холин. Некоторые исследователи даже считают холин специфичным секреторным продуктом интерреналовой ткани (Kenji, Spiro, Viale, Cambes).

С точки зрения липоидной природы кортикального гормона, большой интерес представляет выделение из коры надпочечника некоторых специфичных для коры соединений. Mason, Kendall и Hoehn выделили из коры два ряда стероидных соединений: первый ряд общего состава $C_{21}O_4$, второй — общего состава $C_{21}O_5$. Один из атомов кислорода в обеих сериях стоит при C^3 . 17-й атом углерода соединен с боковой цепью. Положение 5-го кислородного атома невыяснено. Стероиды С и D имеют α -кетонную структуру. Возможно, что 5-й атом кислорода обуславливает образование эфиров стерона. Вещество Е (I) при хромовом окислении превращается в кетон андростерон и кислоту с 5 атомами кислорода, которая, в свою очередь, при окислении превращается в андростерон (IV) и при восстановлении в кислоту 5В(III). Окисление 5В-кислоты дает кетон 3(V). Введение в вещество Е гидроксильной группы к 17-му атому углерода переводит его в вещество А. Вещества D, С, F и G отличаются от вещества Е наличием или отсутствием двойной связи между 4-ым и 5-ым атомами углерода и наличием 5-го атома кислорода.

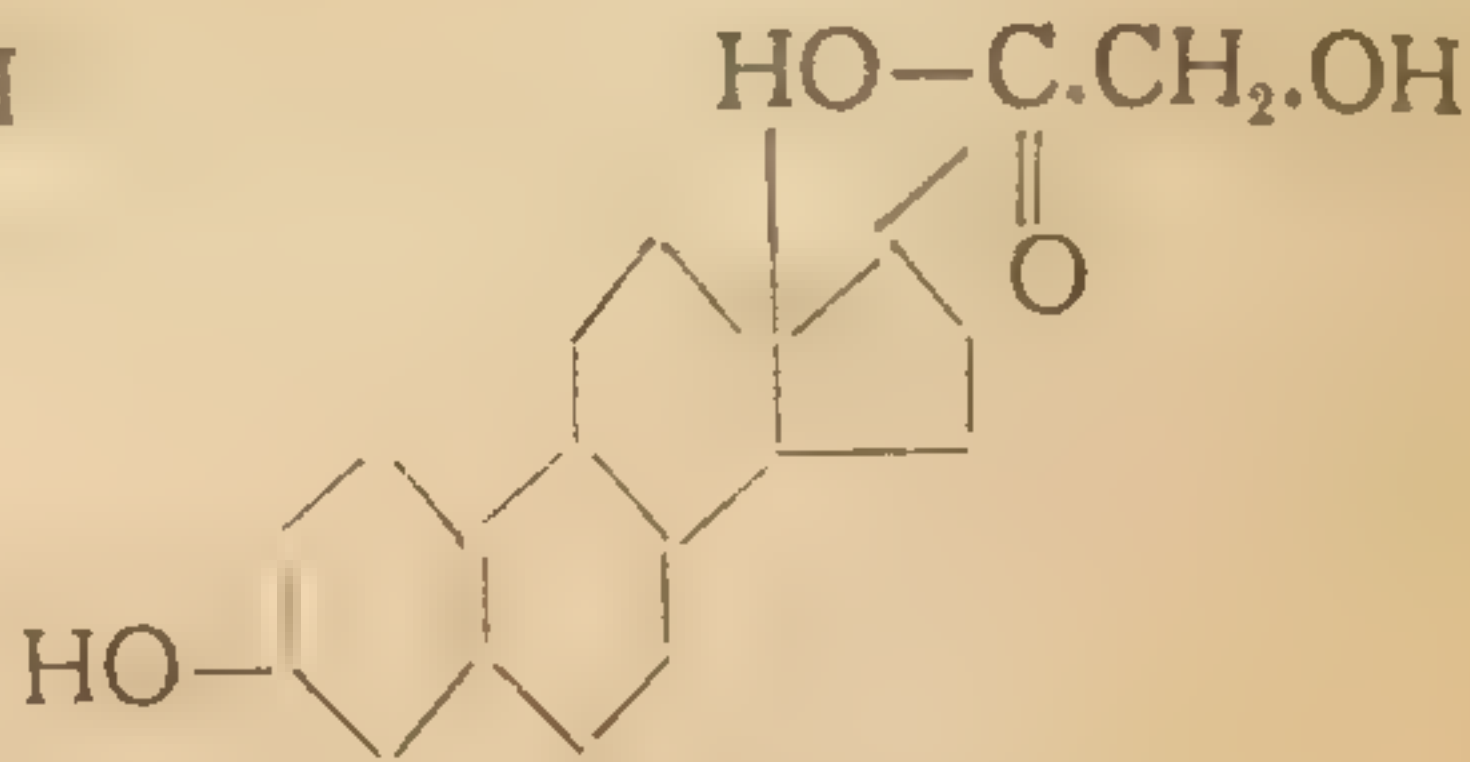
Из четырех выделенных из надпочечниковой коры веществ, состоящих из углерода и кислорода, имеющих структуру полигидроксикарбонильных соединений, под влиянием азотно-кислого серебра образуются кислоты, что свидетельствует о наличии в них альдегидной группы. Переход кислоты $C_{21}H_{34}O_6$ в кетон $C_{21}H_{30}O_3$ показывает наличие в этой кислоте третичной спиртовой группы (Mason, Mayers, Kendall).

В основном структура этих соединений близка к структуре искусственно полученных стероидов, обладающих свойствами кортикального гормона: кортикостерона, дегидрокортикостерона, дезоксикортикостерон-ацетата.



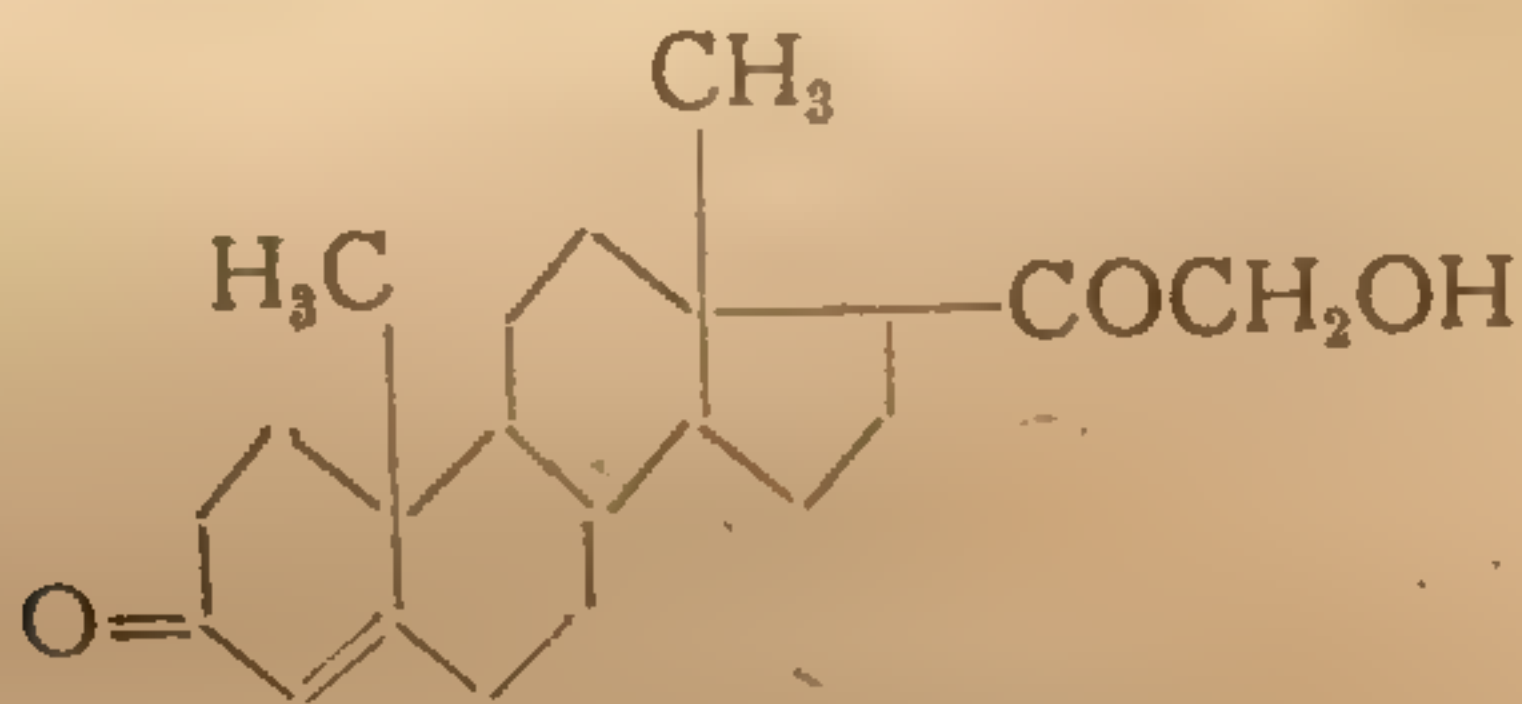


Вещество F

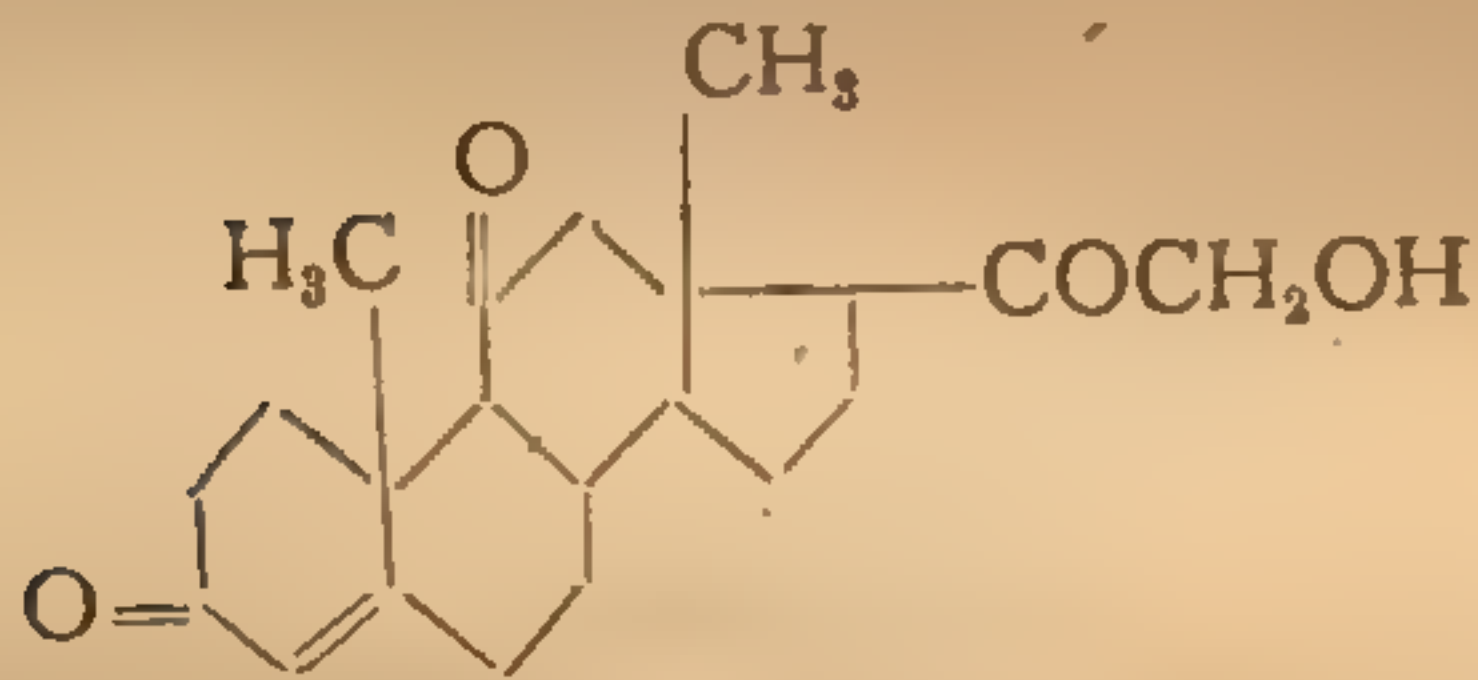


Вещество G

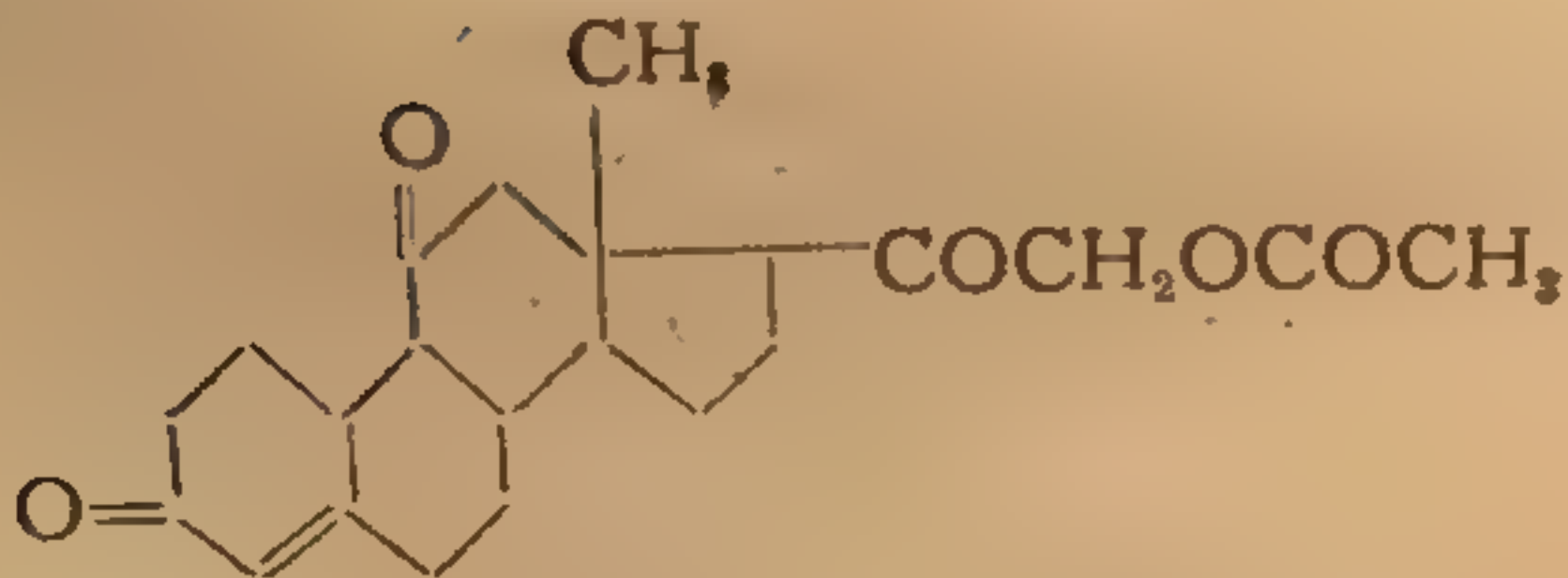
После признания коры надпочечника жизненно необходимым органом (Biedl, Weehlen, Houssay, Lewis, Zwemer, Swingle и др.) были сделаны многочисленные попытки получения активного препарата интерреналовой ткани. В 1928 г. Hartman, Brownell,



Кортикостерон



Дегидрокортикостерон



Дезоксикортикостерон-ацетат

Dean и MacArthur получили из коры водный безбелковый экстракт, введением которого, по сообщению этих авторов,

удавалось продлить жизнь эпинефректомированной кошке. Однако, повторение этого опыта не подтвердило их результата: экстракт, полученный описанным авторами способом, не продляет жизнь эпинефректомированным кошкам (Stewart, Rogoff). Препарат, предложенный Stewart'ом и Rogoff'ом в качестве гормонального интерреналового препарата, тоже оказался очень мало активным. Введением его лишь на короткое время удалось продлить жизнь эпинефректомированным собакам.

Magistris готовил водный экстракт надпочечниковой коры. Адреналин в экстракте разрушался перекисью водорода или перманганатом калия. Липоиды и жиры удалялись органическими растворителями. Автор допускает, что гормон есть белок или какое-то соединение, связанное с белком. Препарат Magistris'a—белковый препарат. Он осаждается, как белок, хлористым натрием и сернокислым аммонием. Однако, в той же работе, где автор признает свой препарат белком, он пишет, что активное вещество коры надпочечника растворяется не только водой, но и спиртом, ацетоном, бензолом, этиловым эфиром. Между тем такая растворимость должна была бы исключить не только белковую природу гормона, но и возможную связь его с белком. Активное вещество не диализирует, не адсорбируется ни углем, ни тальком, ни каолином, проходит через свечи Seitz'a и Berkefeld'a, разрушается крепкими кислотами и щелочью. В растворенном состоянии активное вещество легко разрушается нагреванием. Но в сухом виде оно к нагреванию устойчиво. Если препарат вводить животному после удаления надпочечников, он жизни эпинефректомированному животному не продляет. Но если начать введение до операции и продолжать его после операции, то срок переживания, согласно данным Magistris'a, несколько удлиняется. Автор предлагает принять за единицу гормона количество препарата, сохраняющее жизнь эпинефректомированному кролику в течение недели (1932).

В 1929 г. был получен из коры надпочечника липоидный препарат, названный кортином (Swingle, Pfiffner). Verzár описывает получение кортина как крупный успех в эндокринологии, чуть ли не разрешающий проблему физиологического значения интерреналовой ткани.

Verzár пишет, что гормон был открыт Swingle'м и Pfiffner'ом, которые в 1929 г., потом в 1931 г. в „Английском физиологическом журнале“ описали получение гормона столь подробно и убедительно, что дальнейшие идентифицирование и синтез его удались химикам-органикам в короткое время. Swingle и Pfiffner показали, что спиртно-бензольный экстракт надпочечниковой коры сохраняет жизнь эпинефректомированному животному неопределенно долго, пока вводится

гормон. Действующее вещество переходит в ацетон и не переходит в петролейный эфир. Из спиртового раствора можно получить водную эмульсию. Обработка пермутитом удаляет из него почти весь адреналин. При введении этого препарата эпинефректомированные кошки живут, пока вводится экстракт, что прослежено больше 100 дней. Swingle и Pfiffner пишут, что метод получения кортикального гормона соответствует методу получения овариального и тестикулярного гормонов и прогестина. Так они показали дорогу химикам. Поскольку структура действующего вещества коры надпочечника в настоящее время считается известной, можно описать получение активного вещества из коры надпочечника. Практически более пригодны те способы, в которых обработке подвергается целая железа, так как отделение мозгового слоя от кортикального слишком хлопотливо. Гормон растворяется в воде и жирорастворителях. Неочищенный экстракт токсичен. Его надо освободить от адреналина и от некоторых ядовитых примесей. Гормон необратимо инактивируется щелочью. Кислую реакцию он выдерживает без инактивации. Нагревание до 100° в слабощелочной среде инактивирует его медленно.

Для получения гормона по методу Swingle'я и Pfiffner'a размельченная железа экстрагируется при комнатной температуре спиртом. Экстракт выпаривается в вакууме. Остаток, содержащий воду, экстрагируется бензолом при пониженном давлении. Остаток экстрагируется ацетоном, извлекающим гормон и не извлекающим фосфатиды. После отгонки ацетона прибавляется смесь 70° спирта с гексаном. В гексан переходят гормонально неактивные вещества, как жир, жирные кислоты, стерины. Гормон остается в спиртно-водной части. Для очистки от адреналина и от некоторых других примесей гормон фильтруется через пермутит. Фильтрат выпаривается и разводится водой. Воды берут такое количество чтобы 1 см^3 препарата соответствовал 50 г железы. После прибавления до $0,8\%$ хлористого натрия фильтрат стерилизуется фильтрованием через фарфоровый фильтр. К нему прибавляется какое-нибудь дезинфицирующее вещество. Из 1000 кг коры надпочечника коровы, т. е. из надпочечников, взятых от 20000 коров, получается около 60 г препарата. Препарат, применяемый в клинике, в 60 г сухого вещества содержит 1—2 миллиона собачьих единиц, т. е. ежедневное введение 30—60 г этого препарата должно обеспечить жизнь эпинефректомированной собаке. Так описывает приготовление препарата Swingle'я и Pfiffner'a Verzár.

Rivoire описывает получение препарата Swingle'я и Pfiffner'a как настаивание 3000 кг кортикальной ткани 2,5 объ-

емами 25° спирта. После трехдневного настаивания спирт выпаривается 1:1,5 объема. После прибавления равного количества бензола смесь энергично встряхивается и оставляется на сутки на льду. Фосфатиды отделяются, благодаря нерастворимости их в ацетоне: от прибавления ацетона фосфатиды выпадают в осадок. После осаждения фосфатидов экстракт обрабатывается 70° спиртом в смеси с петролейным эфиром. В результате из 3000 кг надпочечниковой коры, т. е. из 5000 кг надпочечниковой железы получается около 1,5 г препарата, загрязненного адреналином и пигментом. Эти примеси отделяются путем пропускания экстракта через пермутит. Освобождение от адреналина достигается также обработкой аммиаком. После окончательной очистки остаются 0,3 г препарата, которые разводятся 100,0 воды. Препарат стерилизуется пропусканием через свечу Seitz'a и консервируется прибавлением 0,1% бензойной кислоты. Препарат дает положительные ксантопротеиновую и миллонову реакции. Биуретовая и нингидриновая реакции отрицательны, как и пробы Liebermann'a, Hopkins-Cole, Molisch'a. Однако, последнее утверждение в изложении Rivoire'a вызывает недоумение. Понятно, что вещество, извлекаемое из ткани органическими растворителями, дает отрицательные нингидриновую и биуретовую реакции. Но как может быть положительной ксантопротеиновая реакция, т. е. реакция, специфичная для белка в липоидном препарате?

Для получения активного препарата из коры надпочечника по способу Hartman'a размельченная ткань надпочечника экстрагируется этиловым эфиром в течение 24 часов. Потом эфир отгоняется в вакууме без нагревания. Остаток после отгонки эфира экстрагируется кипящим спиртом. После повторного разведения горячим спиртом с целью отмывки от примесей последняя порция спирта отгоняется досуха. Остаток разводится водой с расчетом 40 г железа в 1 см³ препарата.

По данным Hartman'a и Spoor'a, обычные экстракты надпочечниковой коры препятствуют потере натрия (см. дальше) при надпочечниковой недостаточности и способствуют ретенции натрия нормальным организмом. Экстракт можно разделить на две фракции. Одна вызывает ретенцию натрия—Na-фактор, другая сохраняет жизнь эпинефректомированному животному—кортин. Для получения кортина без Na-фактора 12 кг надпочечниковой коры экстрагируются 24 литрами 95° спирта. Остаток ткани еще раз экстрагируется 8 литрами 80° спирта. Эти 32 л спирта в вакууме доводятся до двух. Этот остаток экстрагируется 6 раз равным количеством этилового эфира. 12 л эфира отгоняются в вакууме. Остаток разводится спиртом до 70° концентрации спирта. Получается около 1,5 л. Охлаждение до -20° вызывает выпадение хлопьев, которые отфиль-

тровываются. Спирт отгоняется. Остаток повторно замораживается и оттаивается. При каждом замораживании выпадают хлопья. Хлопья взвешиваются в 500 см³ воды и 8 раз экстрагируются 500 см³ этилового эфира. Эфир отгоняется. Остаток разводится 250 см³ воды, причем выпадает На-фактор. Последняя операция с эфиром повторяется. В результате получают 200 см³ раствора кортина, содержащего 4—8 единиц на 1 мг сухого веса. Отделение кортина от На-фактора связано с потерей части кортина.

Для получения На-фактора отдельно от кортина 12 кг интерреналовой ткани экстрагируются 24 литрами ацетона. Остаток еще раз экстрагируется 8 литрами 80% ацетона. Из всего экстракта ацетон отгоняется до 5,2 л. Добавляются 1,8 л петролейного эфира. Петролейно-эфирная часть экстрагируется 400 см³ ацетона. На-фактор переходит в ацетон. Поэтому петролейно-эфирная часть выбрасывается. Ацетоновый остаток доводится водой до 3,6 л. Эта смесь четыре раза экстрагируется 1,8 литрами этилен-дихлорида. Экстракт сгущается вымораживанием воды. Остаток высушивается в вакууме досуха и экстрагируется абсолютным этиловым спиртом. После доведения водой до 70% концентрации спирта экстракт разбавляется петролейным эфиром и усердно встряхивается. Петролейный эфир отстаивается. Остаток разводится водой до 10% концентрации спирта, отчего выпадает осадок. Для подкожного введения фильтрат очищается этиловым спиртом, этилен-дихлоридом и этиловым эфиром. По влиянию на обмен натрия препарат Hartman'a и Spoor'a соответствует кортикостерону.

Cartland и Kuizenga (1936) получили активный препарат экстракцией коры надпочечника ацетоном. После отгонки ацетона остаток разводится петролейным эфиром, который извлекает жировые примеси и не извлекает гормона. Гормон извлекается этилен-дихлоридом, после отгонки которого остаток обрабатывается смесью петролейного эфира и 70% этилового спирта. Гормон оказывается в спиртно-водной части. Водный раствор его изотонизируется хлористым натрием, стабилизируется 10% спиртом и стерилизуется пропусканием через свечу Беркефельда. Из 1000 кг надпочечниковой коры получают 18 г препарата, содержащих 2,5 миллиона собачьих единиц. Одна единица соответствует 1 γ препарата.

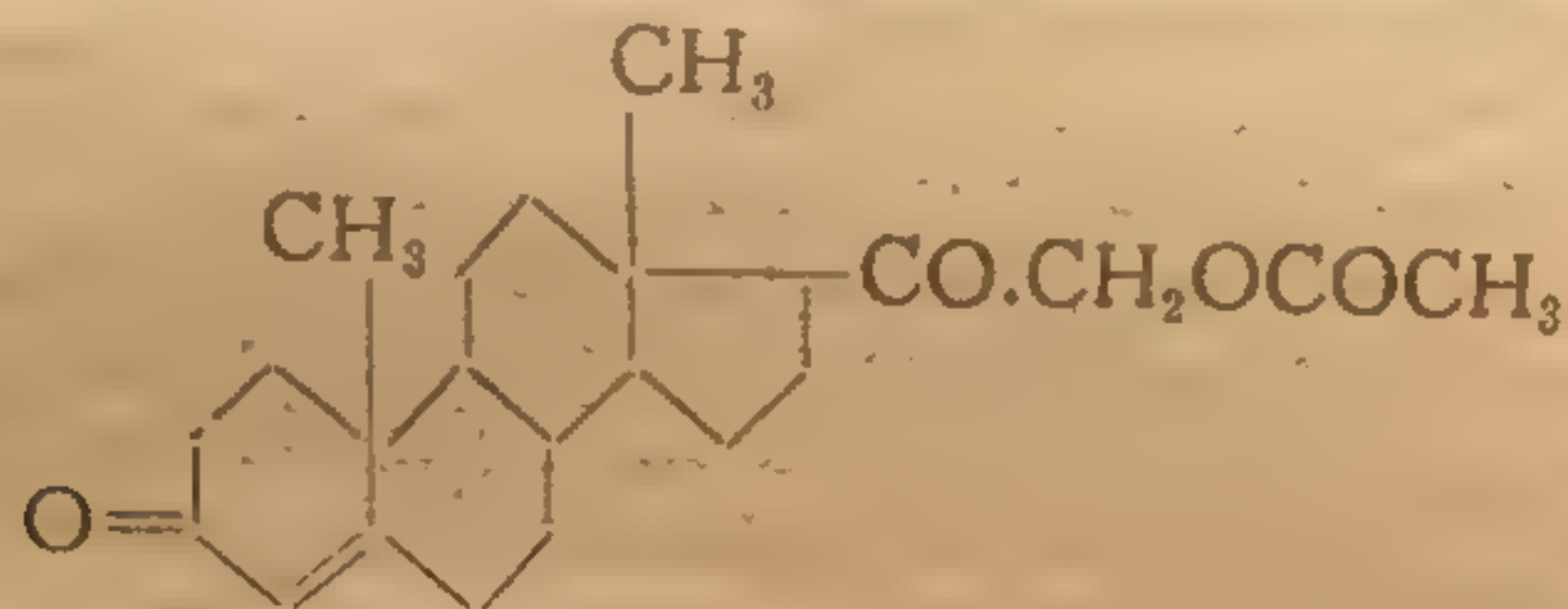
Nitschke (1938) экстракцией спиртом и уксусной кислотой получил из коры надпочечника препарат, отличный от кортина Swingle'я и Pfiffner'a. Этот препарат, в противоположность экстракту Swingle'я и Pfiffner'a, вызывает у нормальной свинки понижение содержания калия в крови с 20—39 мг% до 11—19 мг%.

Hartman и Pohl описали новый способ получения водного экстракта коры надпочечника, пригодного для подкожного введения, и глицеринового экстракта, пригодного для энтерального введения. Этот способ извлекает из 1 кг коры надпочечника 200—400 кошачьих единиц. Lang получил препарат, отличный от препарата Swingle'я и Pfiffner'a, действующий на мышечные сокращения и на утомление. Einhausen описал действие неочищенного водного экстракта коры надпочечника против отравления вероналом.

Vars, Taylor и Pfiffner сначала из 1 кг железы получали самое большее 2500 собачьих единиц. Усовершенствованный метод обработки позволяет получить из 1 кг коры надпочечника овцы и свиньи 3500 собачьих единиц, из желез лошади—1500, из желез акулы—500. В 1 кг надпочечника человека содержатся 165 единиц гормона. Столь малое количество гормона в коре надпочечника человека, по мнению названных авторов, вероятно, зависит от того, что надпочечники брались от умерших от разных заболеваний. Болезнь и умирание—возможные причины уменьшения количества гормона. Посмертный аутолиз, хотя и очень быстро развивающийся в коре надпочечника, роли не играет. Так, хранение надпочечника быка в течение 48 часов при 23° не вызывает заметного изменения в содержании гормона. В надпочечнике быка при хранении его в течение 48 часов в спирте весь запас гормона сохраняется. В гипернефроме человека содержание гормона оказалось приблизительно таким же, что и в обыкновенном надпочечнике (Ferguson). Cleghorn, обрабатывая интерреналовую ткань ската и испытывая препарат на выживание эпинефректомированных кошек, не нашел в ней гормона. Grollmann и Firor, повторяя это исследование и испытывая препарат на выживание эпинефректомированных крыс, нашли препарат активным. Однако, при таких пробах необходимо помнить, что крысы часто и без применения субституирующих препаратов переживают двустороннюю эпинефректомию, так как у них часто бывает достаточно добавочной надпочечниковой ткани, чтобы обеспечить им существование после удаления надпочечных желез.

За последнее время из коры надпочечника удалось выделить целый ряд соединений стероидной структуры. Некоторые из них обладают определенной биологической активностью. Kendall выделил из коры надпочечника в кристаллическом виде соединение, плавящееся при 210°, общего состава $C_{20}H_{30}O_5$, или $C_{21}H_{34}O_5$ или $C_{19}H_{32}O_5$. Kendall признал его кортикальным гормоном. В 1 мг этого вещества содержатся 10—100 собачьих единиц. Это стероидное соединение имеет двухуглеродную, богатую кислородом боковую цепь,

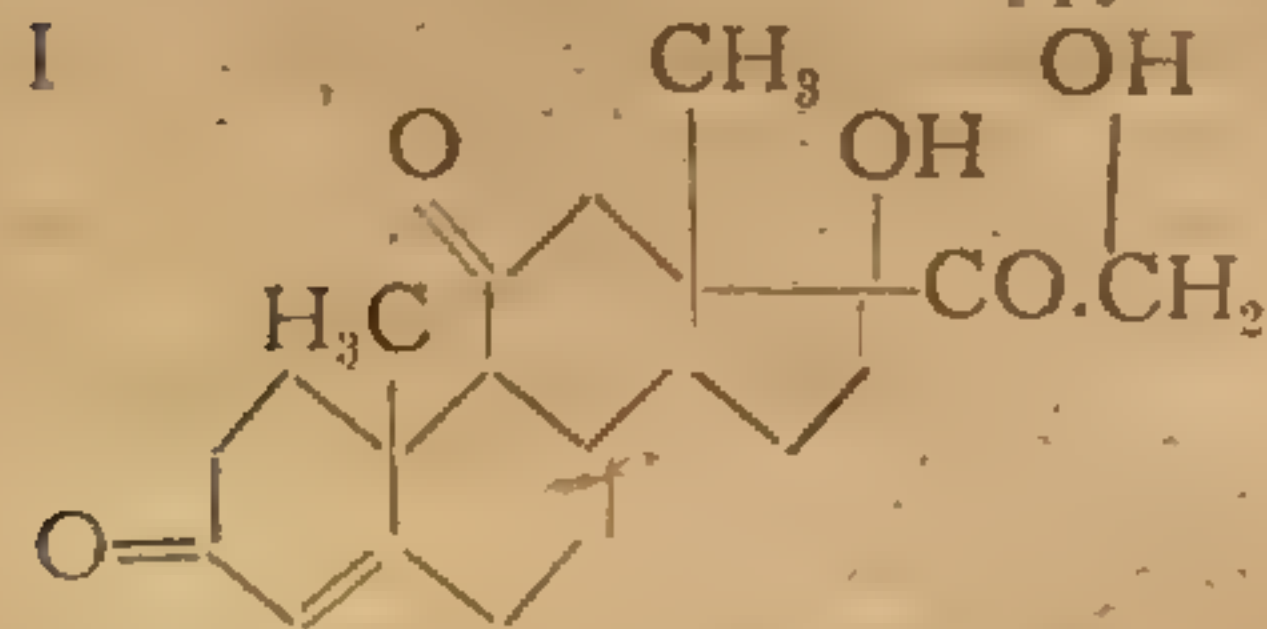
вероятно, дериват глицероальдегида. Reichenstein выдвинул из коры надпочечника дикетон, который оказывает на петушиный гребень влияние, подобное влиянию андростерона, но в 5 раз более слабое. Это соединение было признано дериватом андростендиона и названо, согласно его происхождению, адреностероном. Свойство гормона присуще выделенным из коры надпочечника кортикостерону и дезоксикортикостерону. Биологическая активность дезоксикортикостерона, как и биологическая активность половых гормонов, меняется при этерировании его жирными кислотами. Так, эпинефректомированные крысы переживают операцию при введении дезоксикортикостерона 9 дней, при введении его уксуснокислого эфира — 10 дней, при введении его пропионовокислого эфира — 13 дней, бензойнокислого эфира — 20 дней, пальмитиновокислого эфира — 25 дней (Miescher). В клинике применяется под названием „сiba“ дезоксикортикостерон-ацетат:



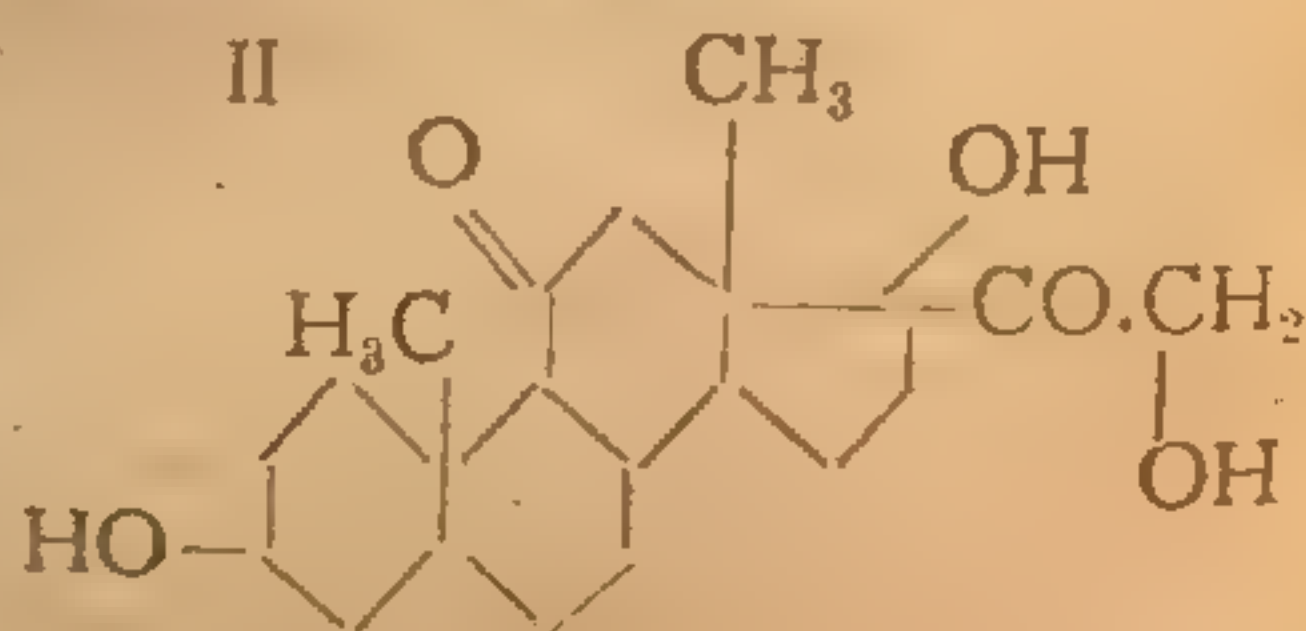
Это — тонкие бесцветные иглы, плавящиеся при 177° . По силе действия 1 мг ацетата дезоксикортикостерона соответствует 5—12 см³ кортина. В противоположность кортину, проявляющему действие при введении его в большом количестве per os, дезоксикортикостерон действует только при парентеральном введении. Для сохранения жизни эпинефректомированной крысе нужно 0,3—0,4 мг ацетата дезоксикортикостерона в день. Для сохранения жизни эпинефректомированной собаке нужно в день 0,015—0,020 мг ацетата дезоксикортикостерона на 1 кг веса.

Mischer приводит следующий список веществ стероидной структуры, выделенных из коры надпочечника:

Группа $C_{21}O_5$

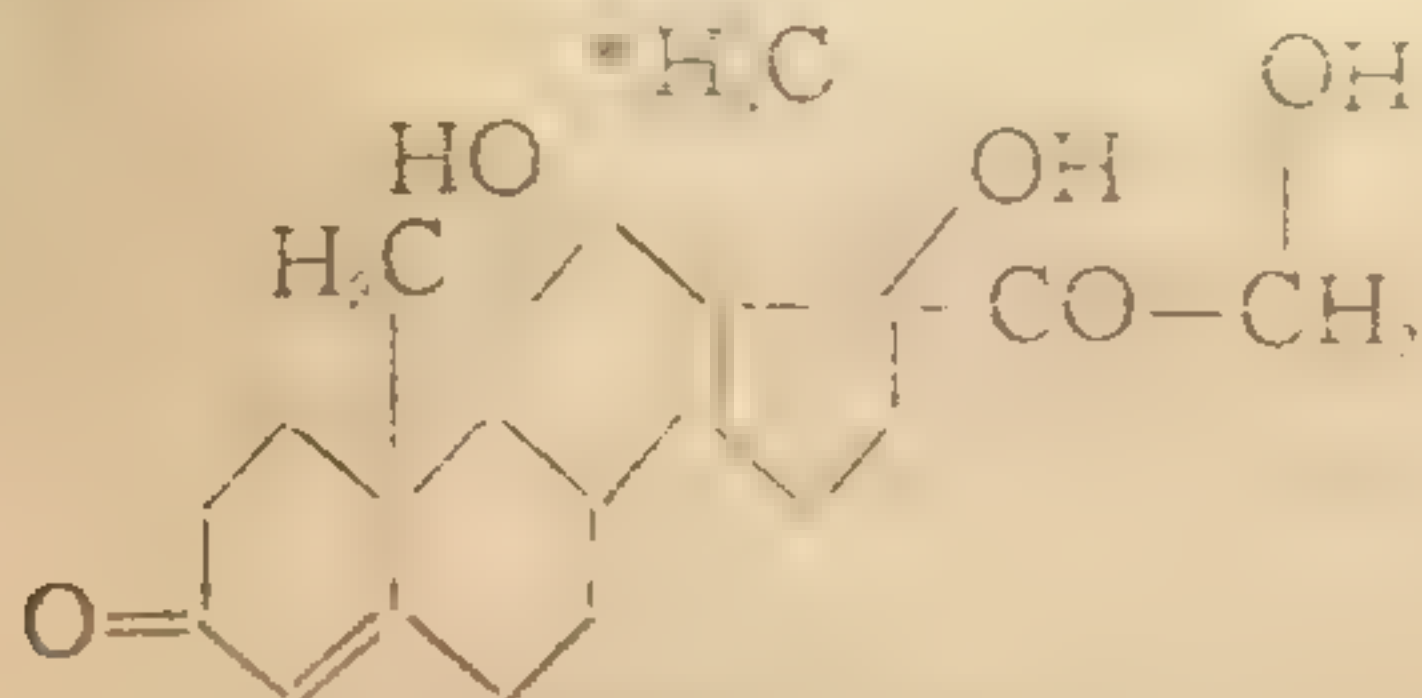


Температура плавления 215°



Температура плавления $230-238^{\circ}$

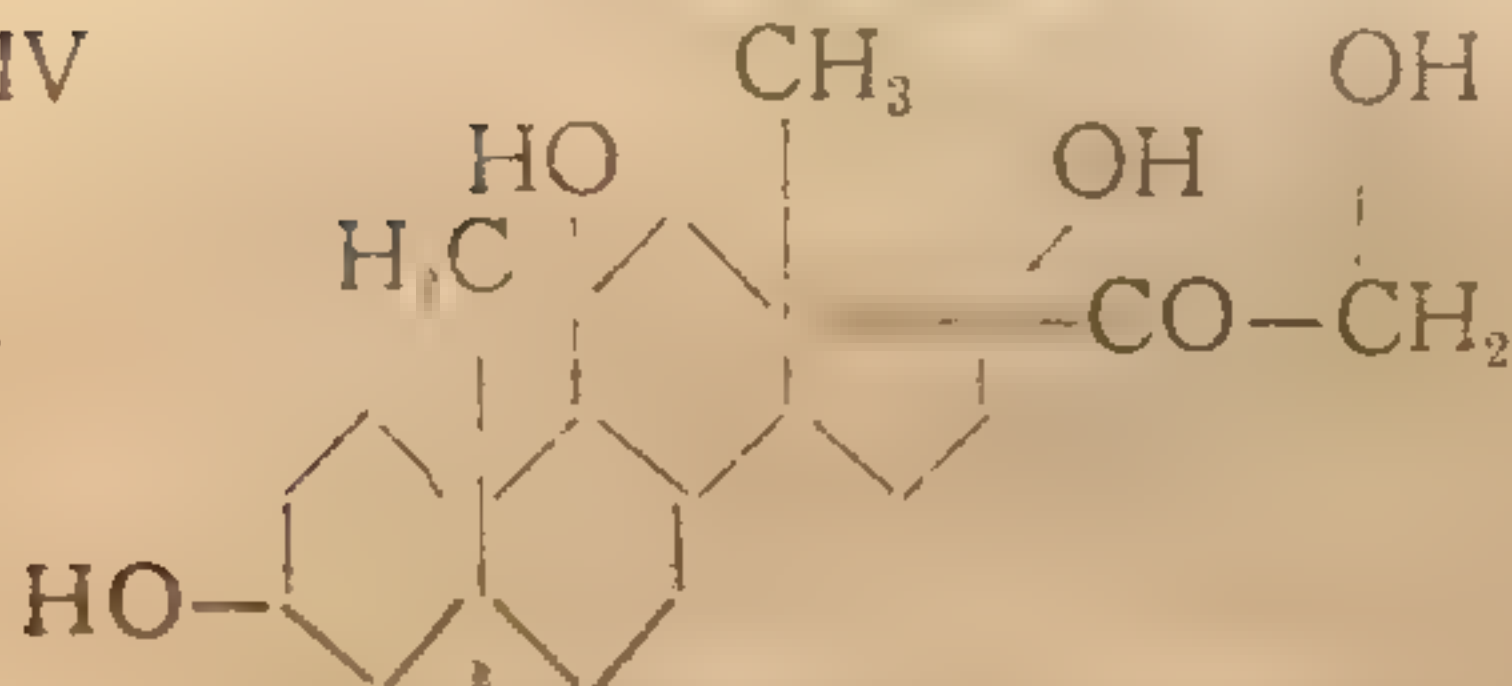
III



Температура плавления 207—210°

Ряд прегнана

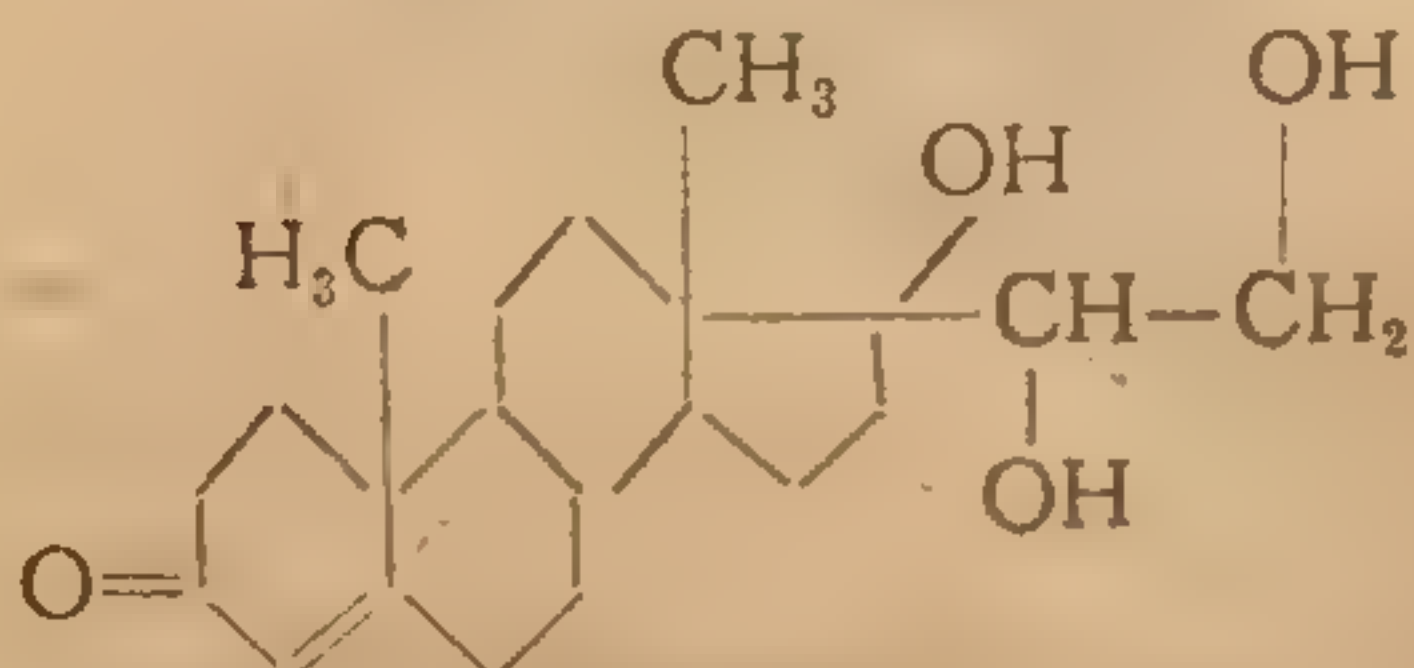
IV



Температура плавления 253—256°

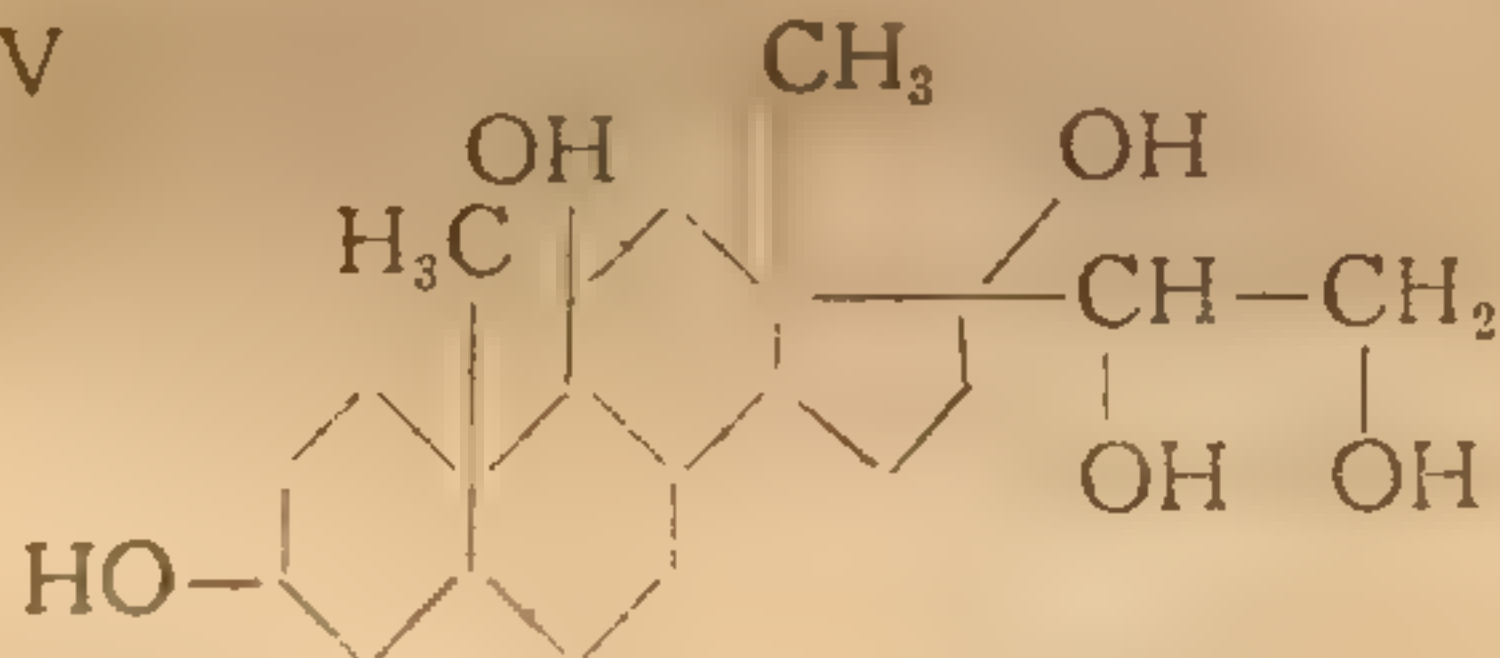
Ряд аллопрегнана

V



Температура плавления 125°

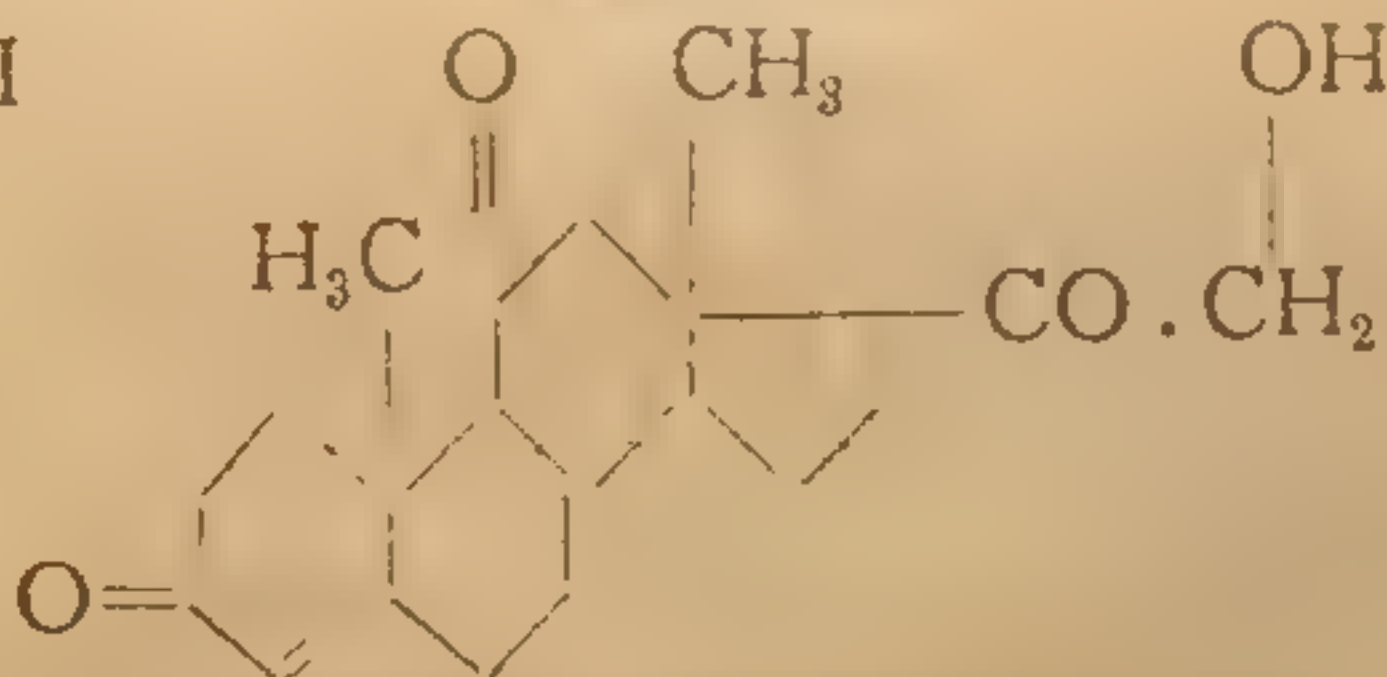
V



Температура плавления 221—222°

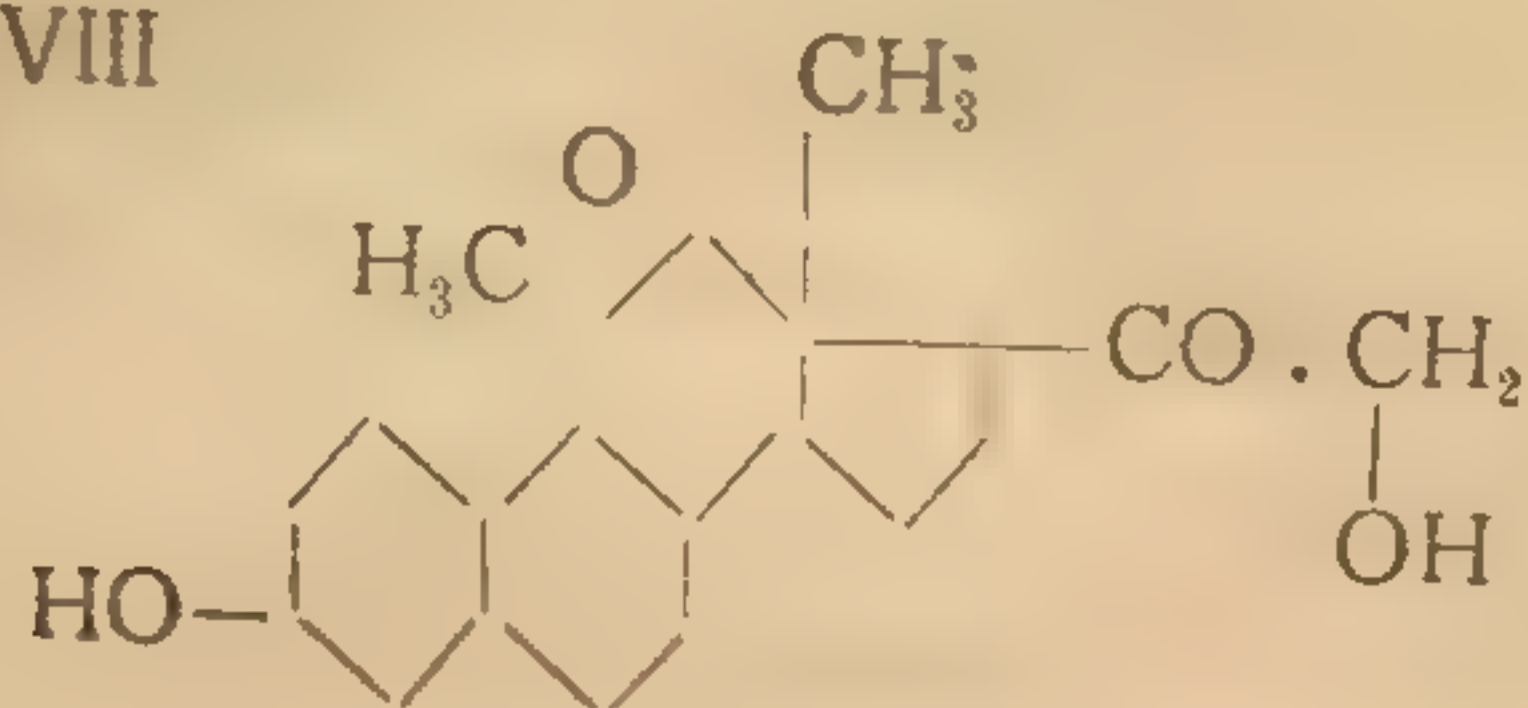
Группа C₂₁O₄

VII



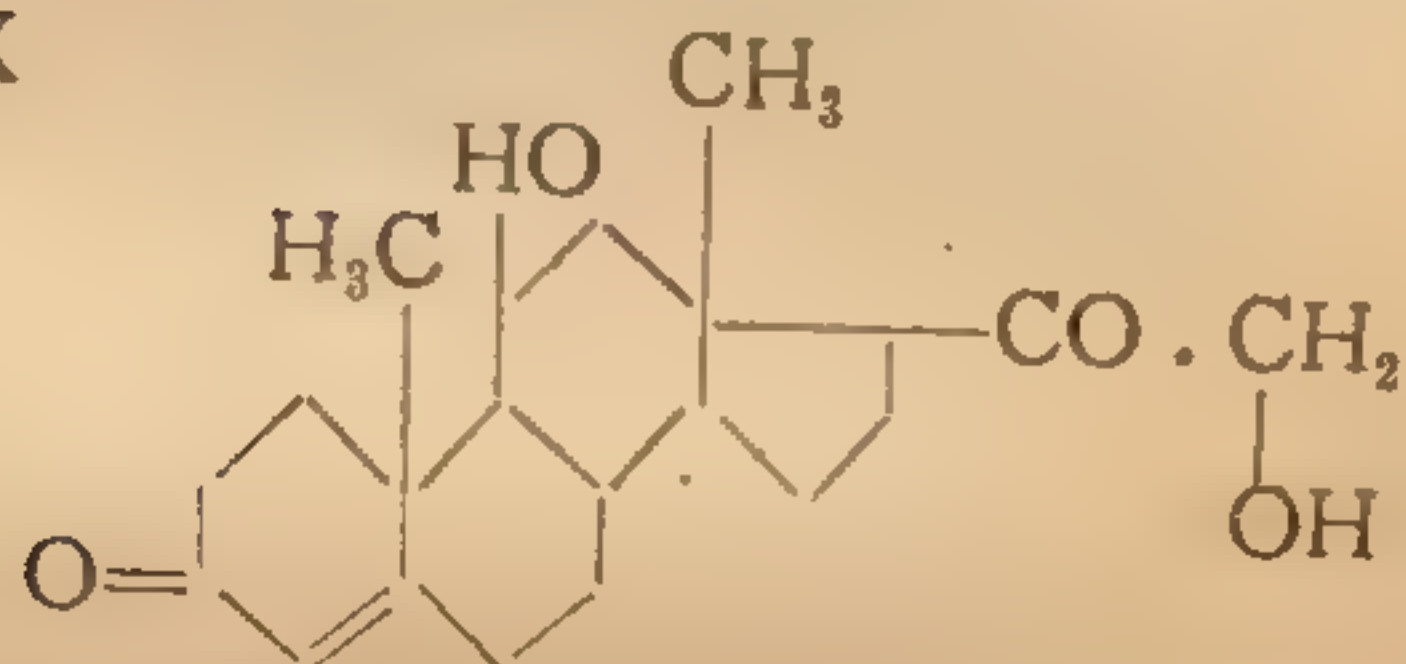
Температура плавления 177—180°

VIII



Температура плавления 189—191°

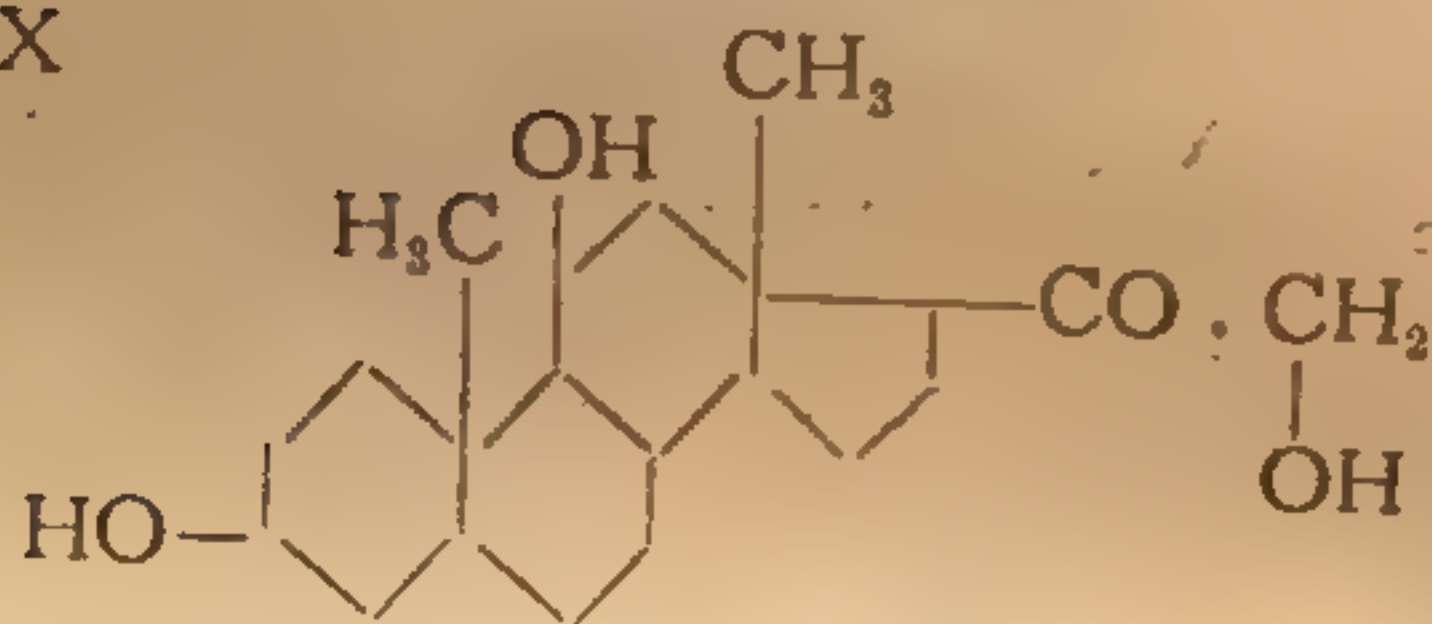
IX



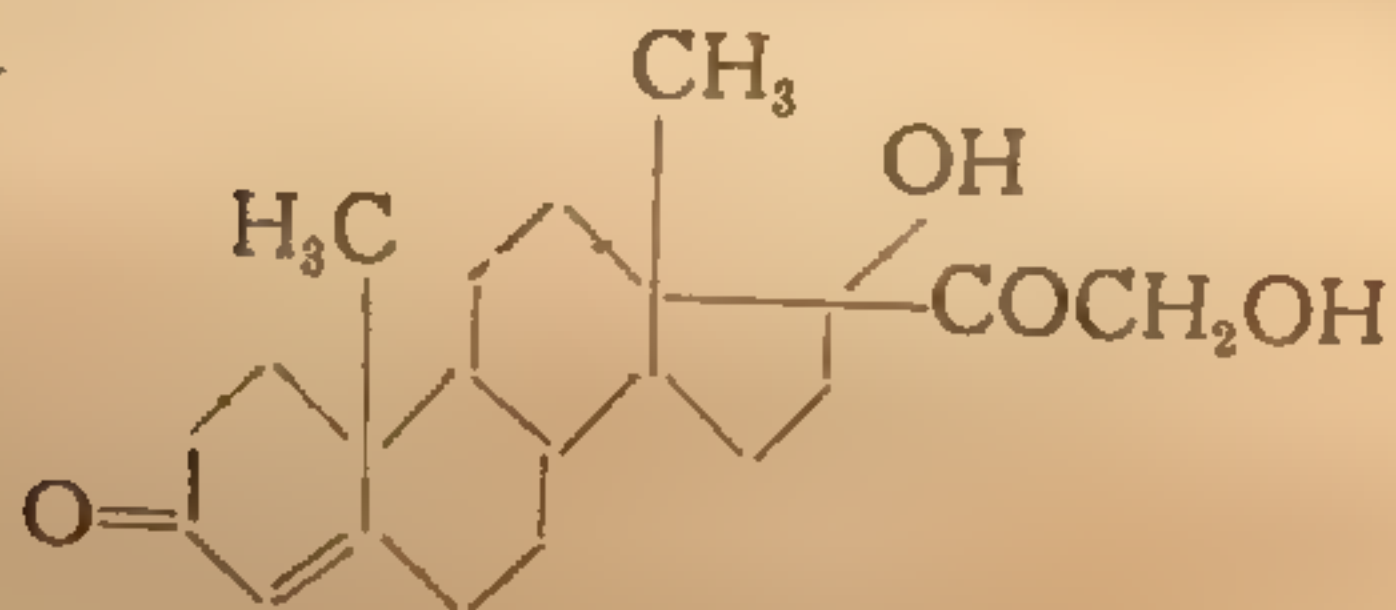
Температура плавления 180—182°

Кортикостерон.

X

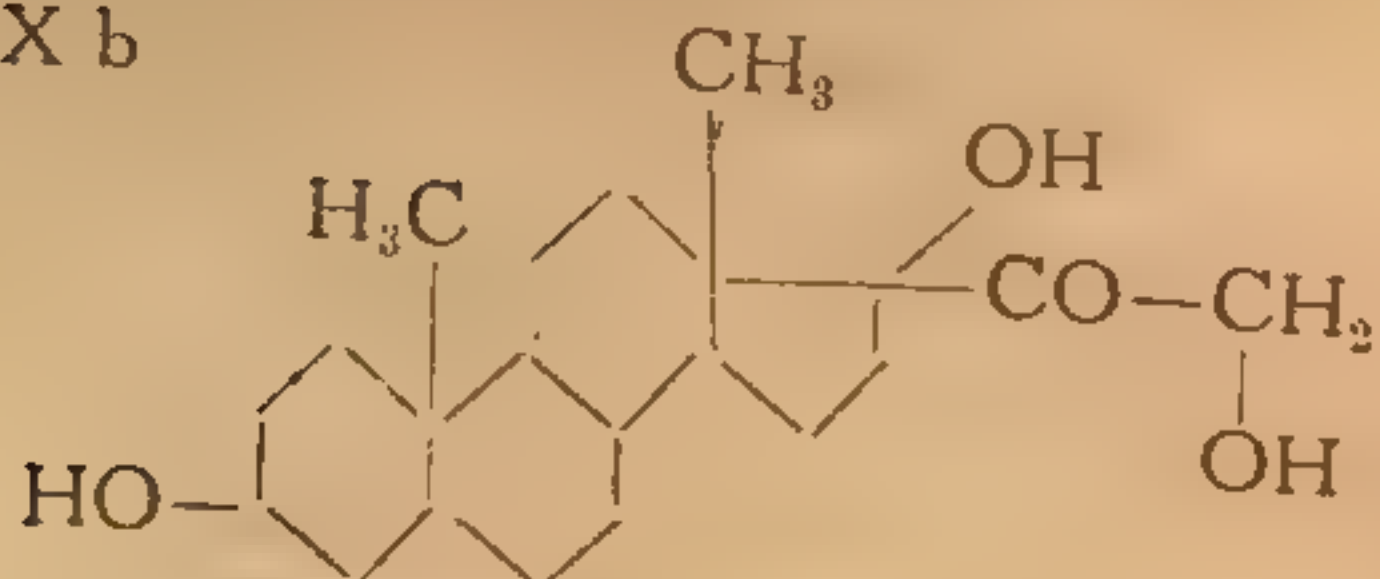


-X a



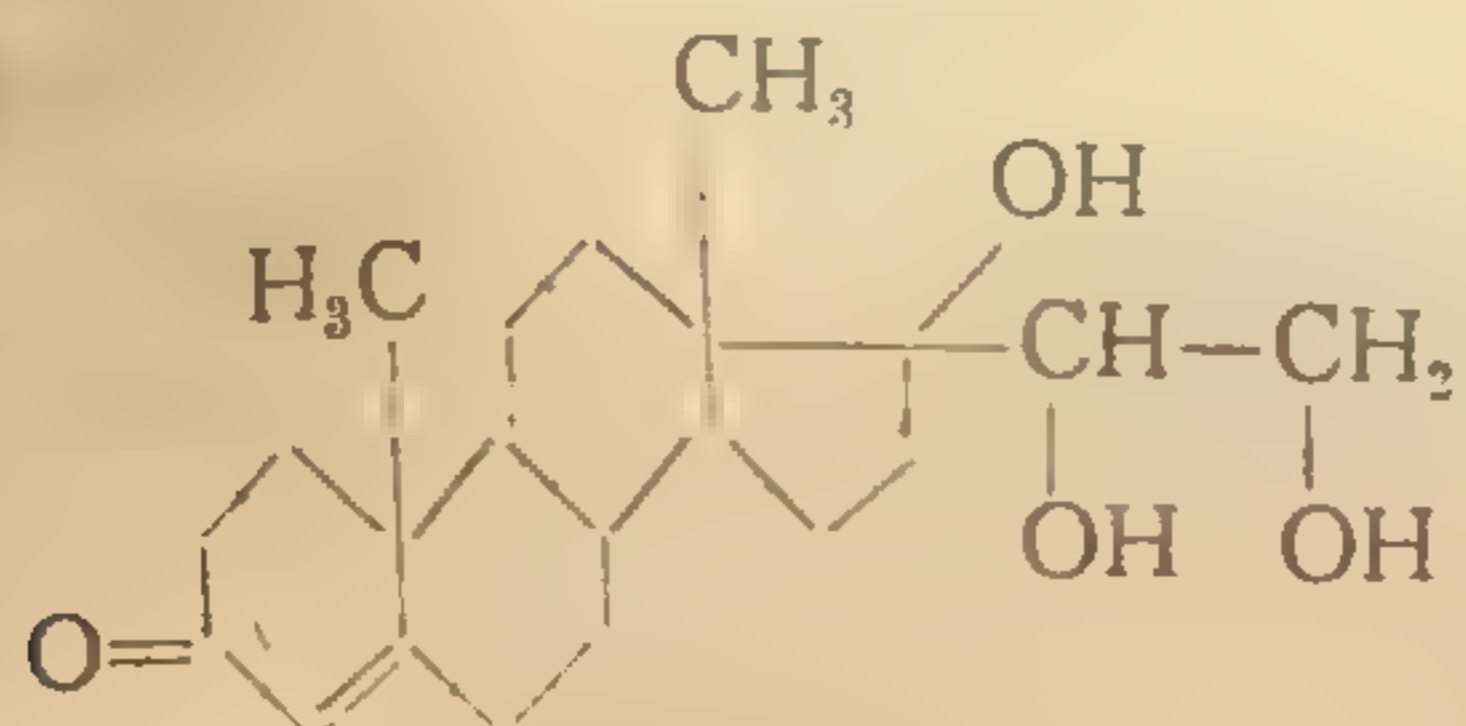
Температура плавления 210°

X б

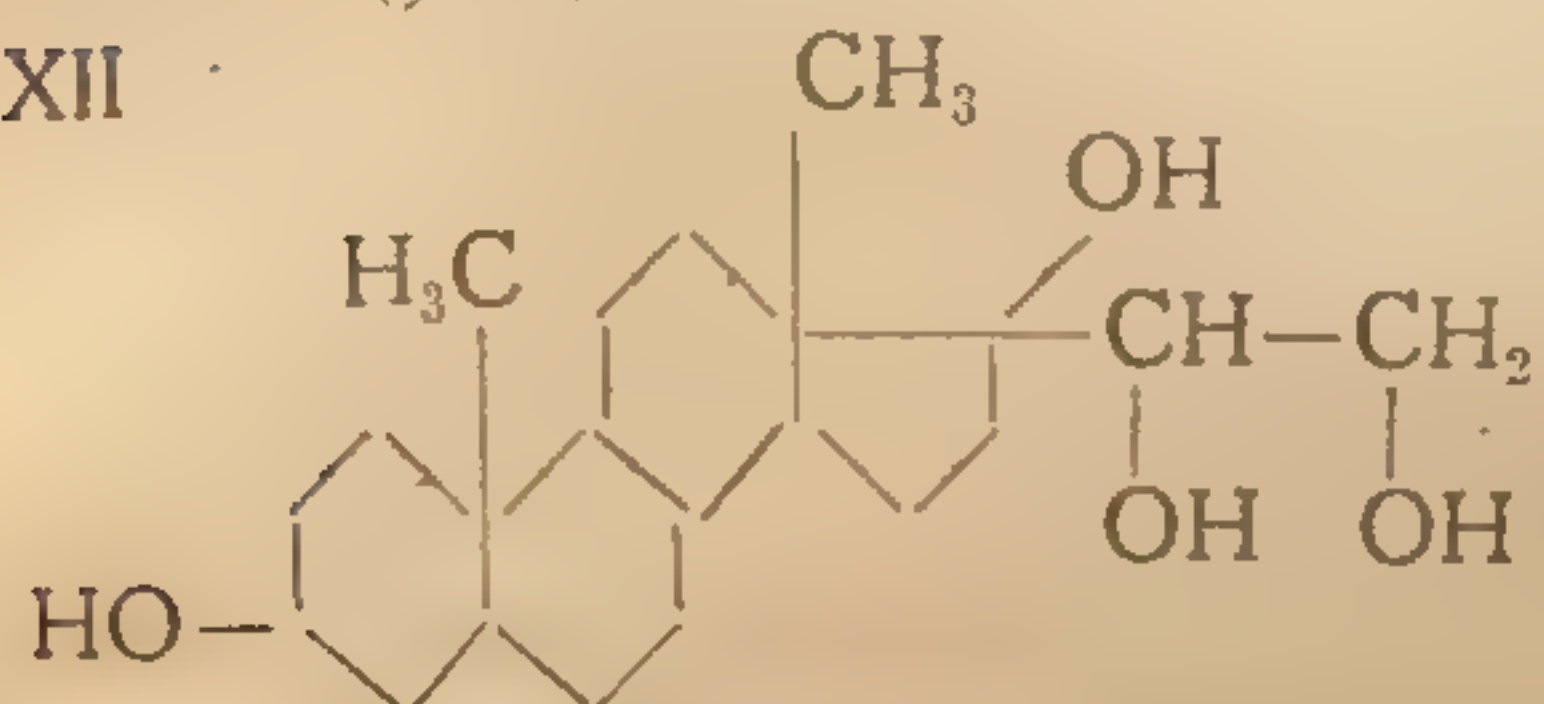


Температура плавления 230—239°

XI

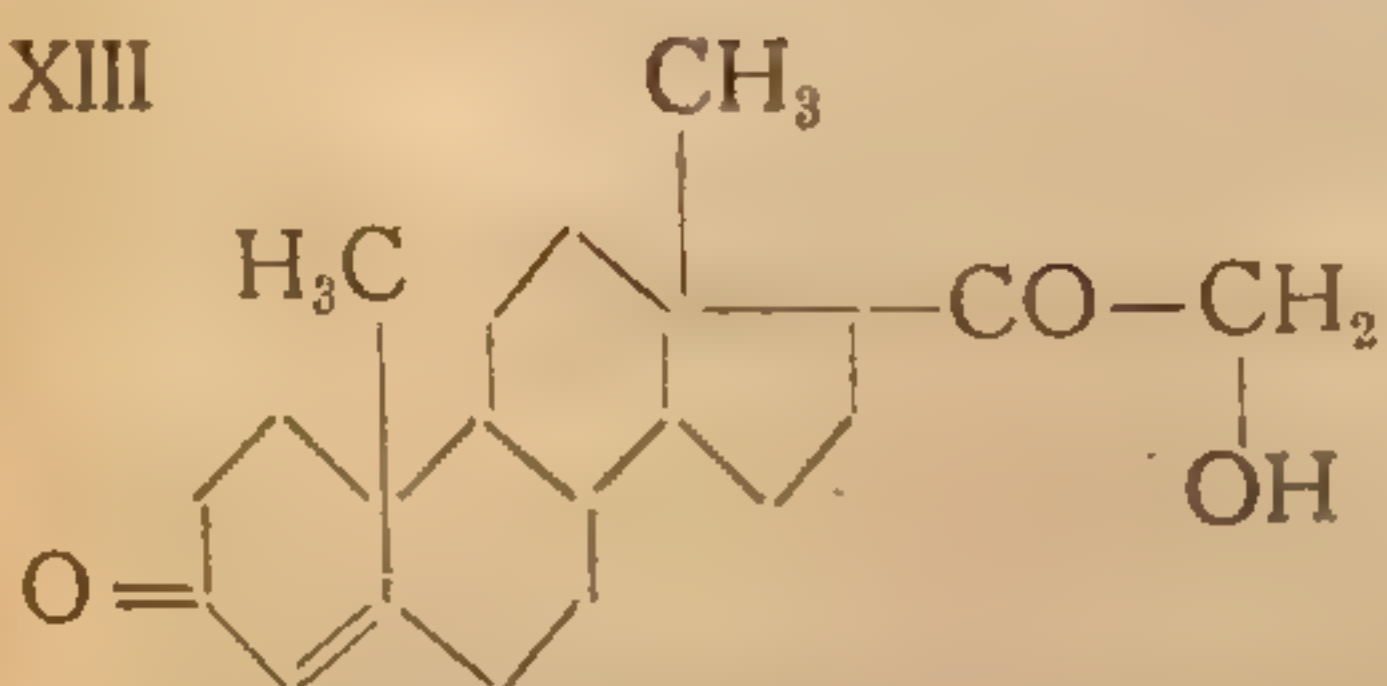


XII



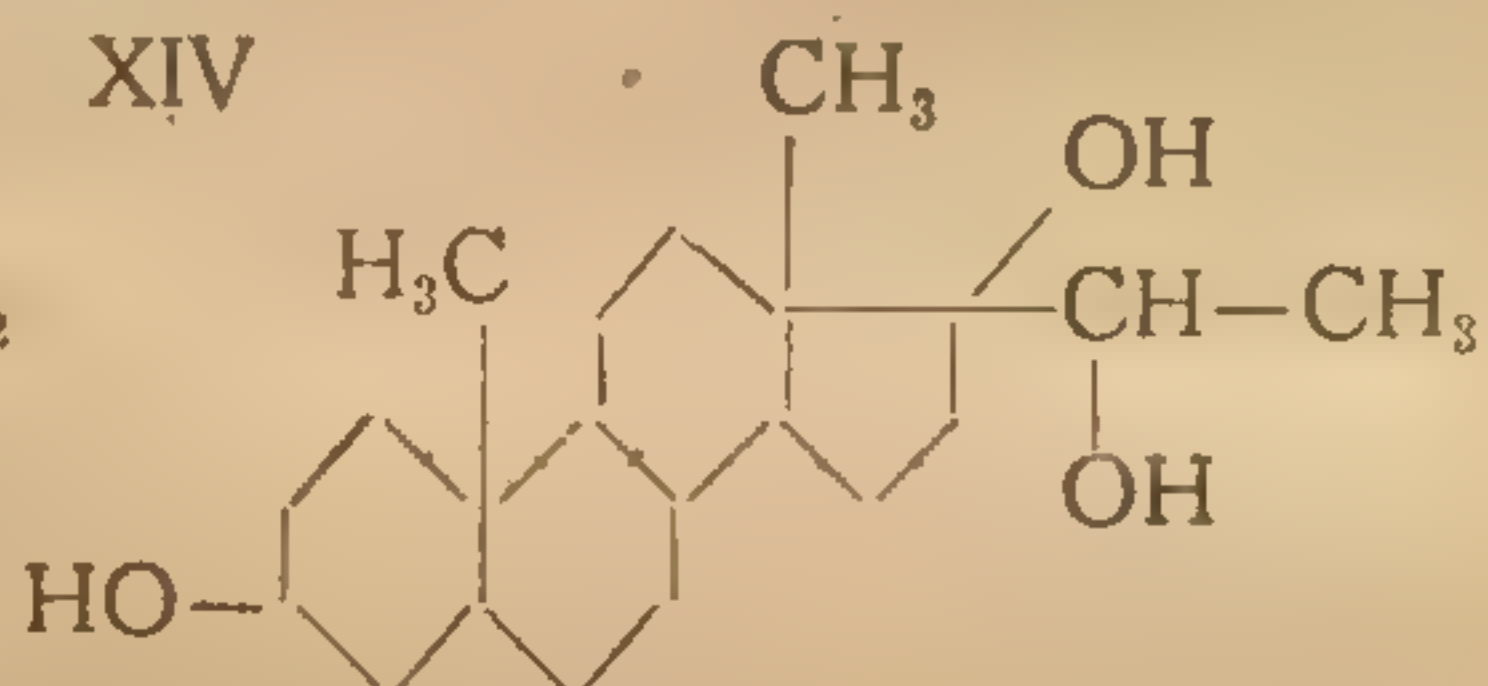
Температура плавления 198—200°
Группа $C_{21}O_3$

XIII

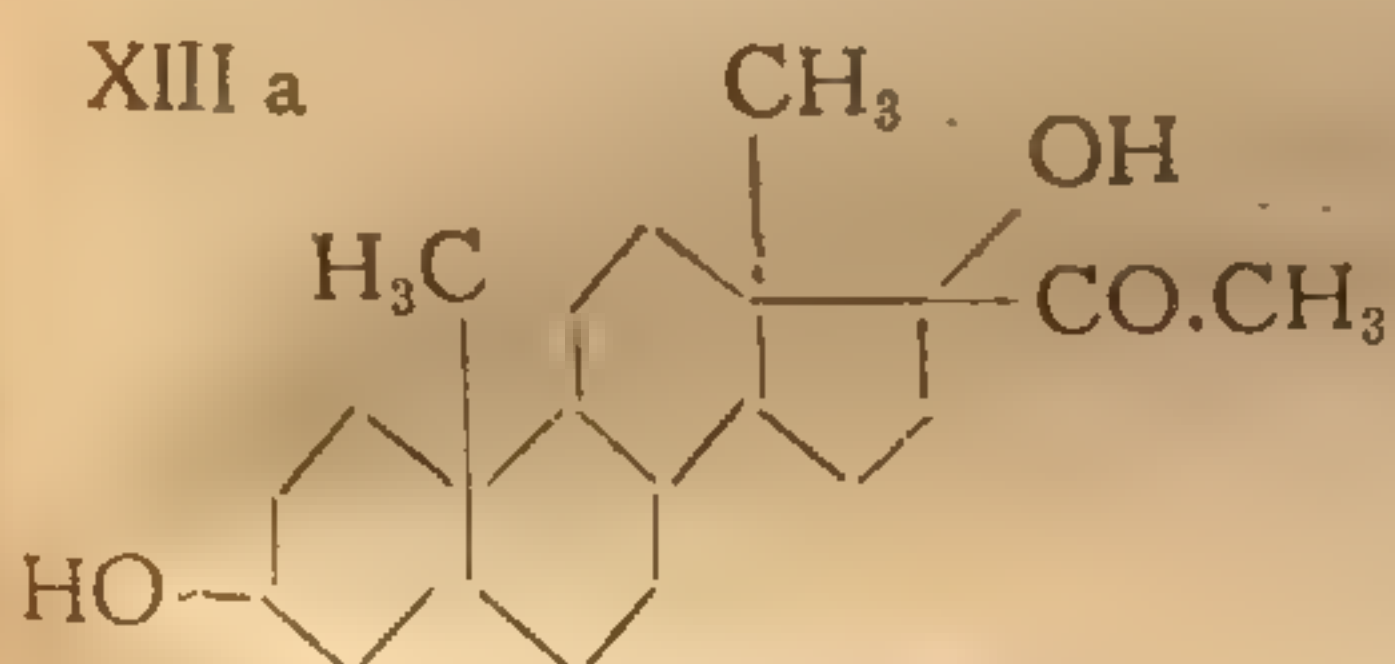


Температура плавления 141—142°
Дезоксикортикостерон

XIV

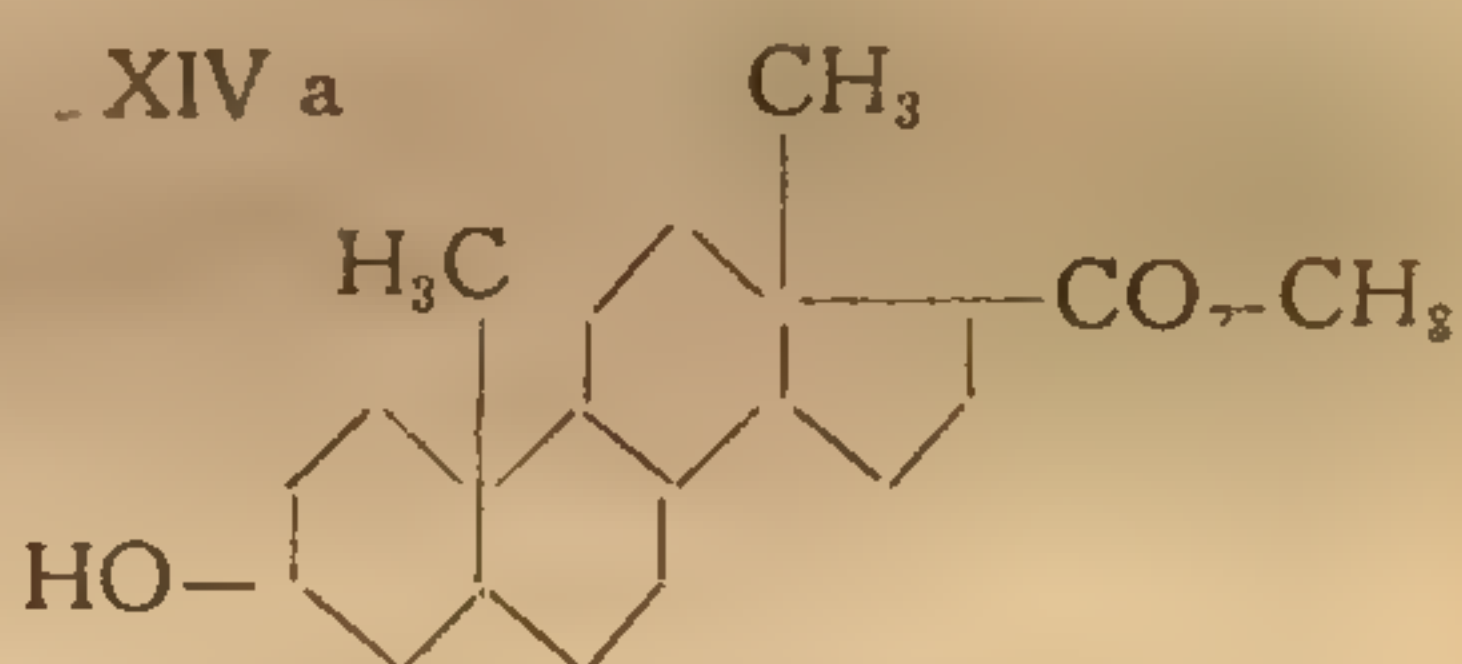
Группа $C_{21}O_2$

XIII a



Температура плавления 121—122°
Прогестерон

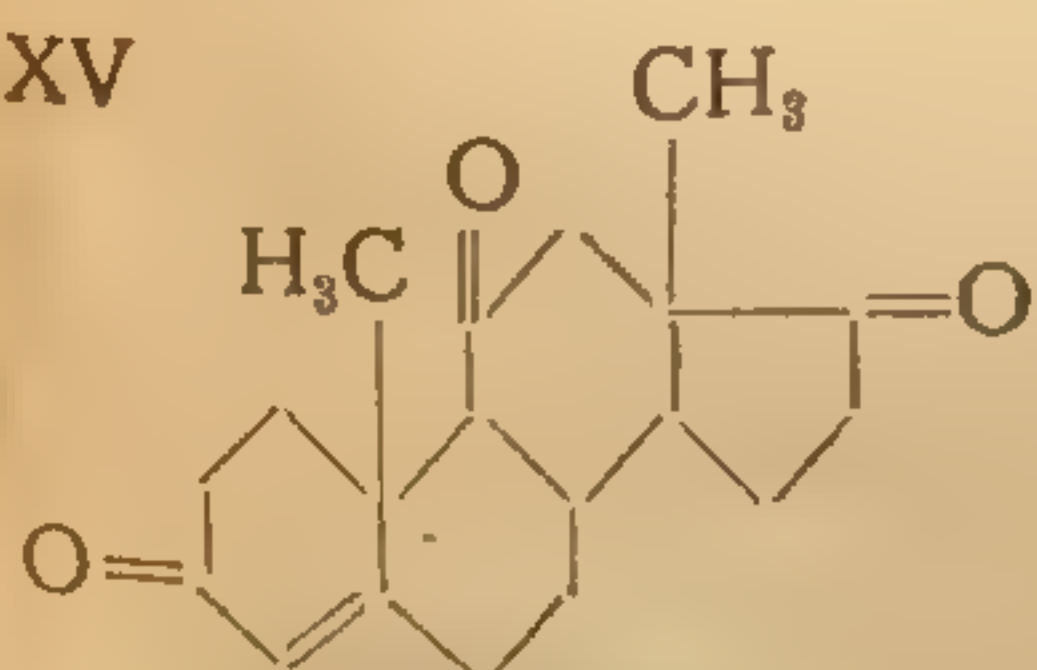
XIV a



Температура плавления 191—192°

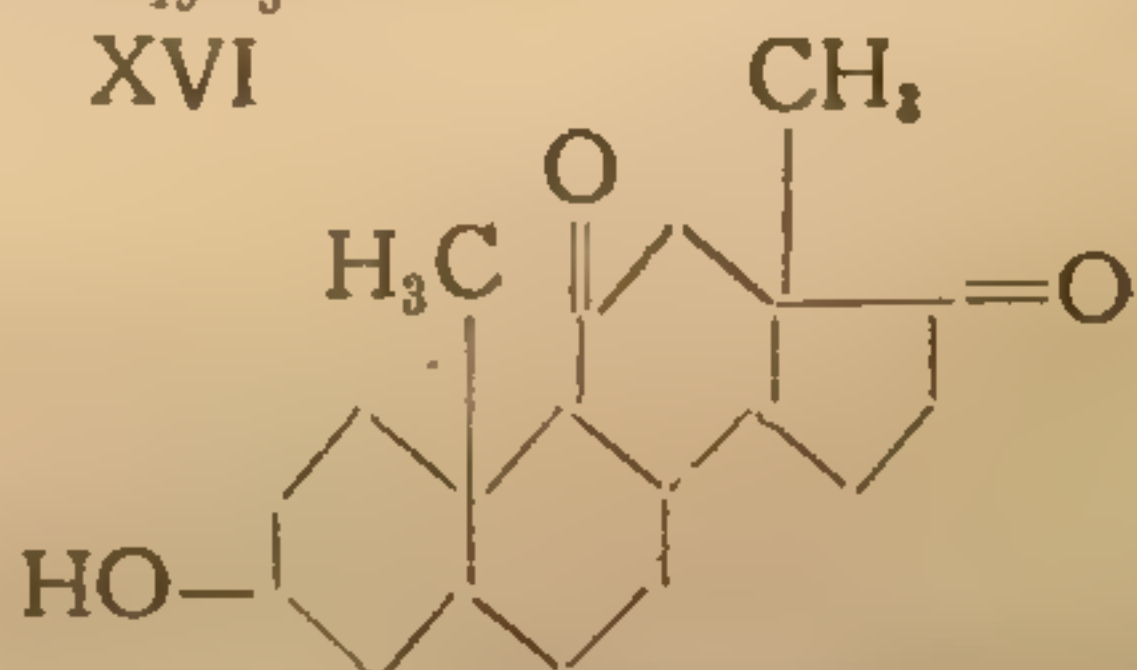
Группа $C_{19}O_3$

XV

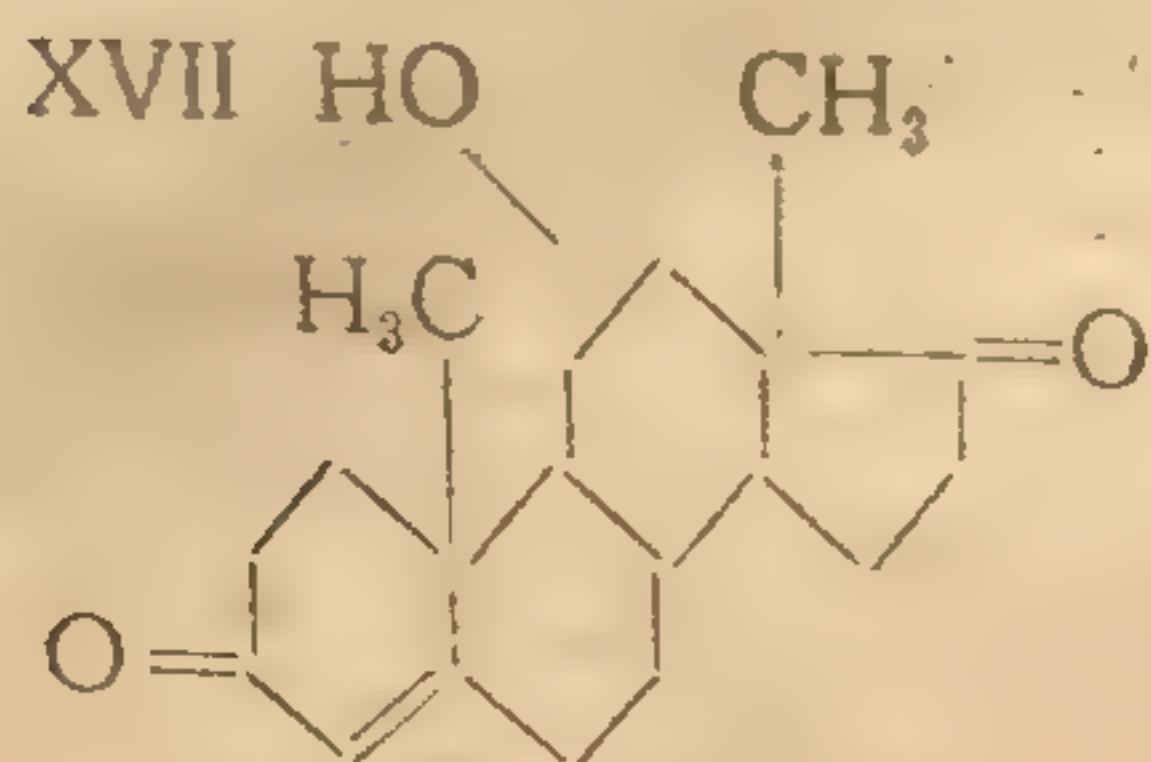


Температура
плавления 222°

XVI



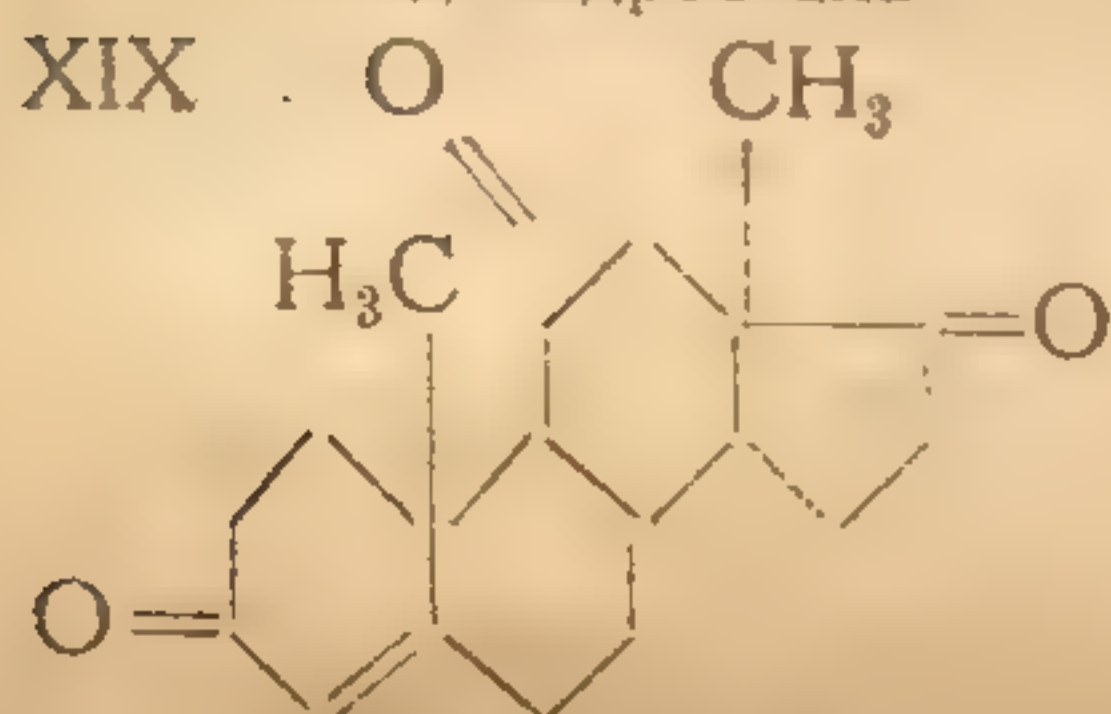
Температура
плавления 166—168°



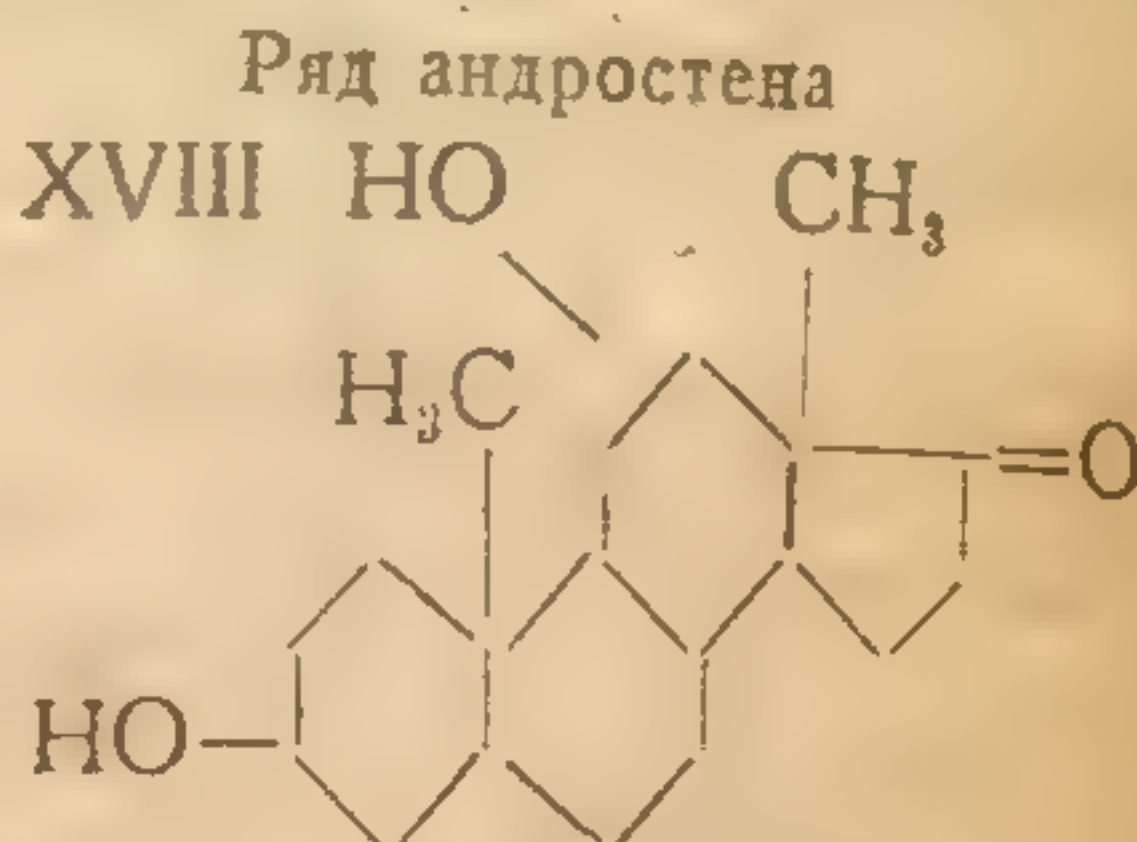
Температура
плавления 190°

Андростерон

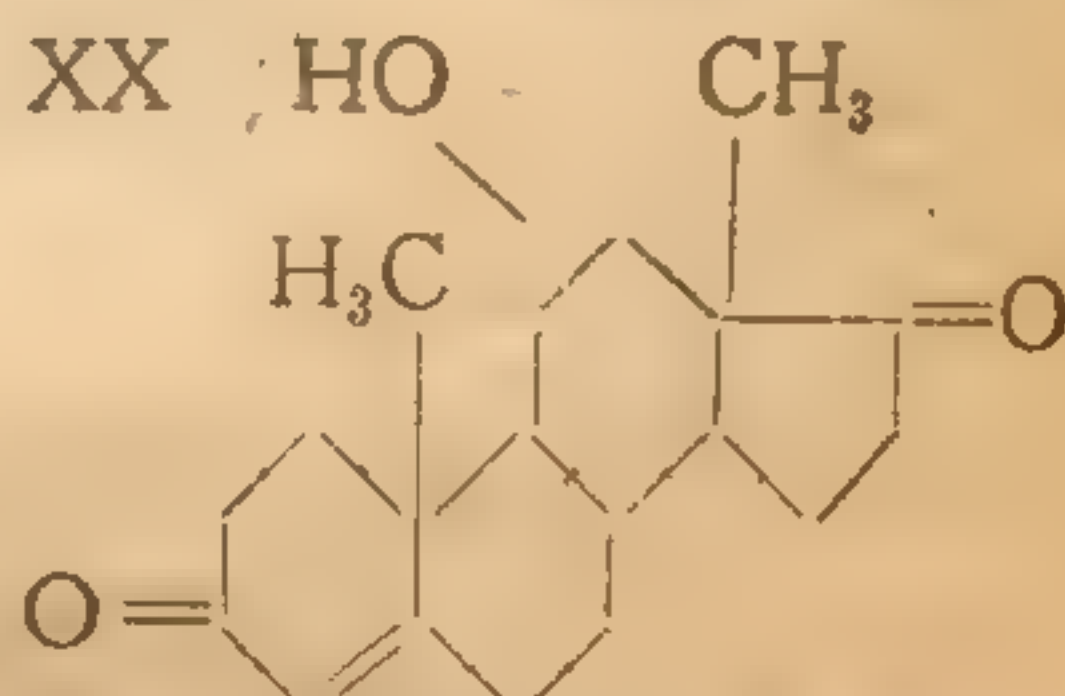
Ряд андростана



Температура
плавления 178°



Температура
плавления 236°



Температура
плавления 160°

Для стандартизации кортикальных препаратов применяются следующие тесты:

1. Испытание гормона по влиянию его на выживаемость эпинефректомированных крыс. Verzář для испытания этим способом пользовался крысенышами 40—50 г весом и учитывал, кроме срока выживания, скорость роста подопытных животных. Нормальные крысеныши в этом возрасте прибавляют вес по 1—5 г в день. Срок испытания 21 день. В виду того, что крысы довольно часто переживают двустороннюю эпинефректомию и без лечения, необходимо для стандартизации гормонального препарата учитывать эту возможность. По данным Burn'a, при введении кортина в количестве, соответствующем 3,1 грамма коры надпочечника в день, из всех эпинефректомированных крысенышей операцию в течение 21 дня переживают 12,5%. При введении кортина в количестве, соответствующем 6,2 грамма коры надпочечника, выживают 30% животных. При введении кортина в количестве, соответствующем 12,5 грамма железы, выживают 85% оперированных крысенышей. При введении кортина в количестве, соответствующем 25 граммов коры, выживают 88%. При введении кортина в количестве, соответствующем 50 граммов железы, выживают все эпинефректомированные животные. Бросается в глаза чрезмерность дозировки, необходимая для обеспечения жизни эпинефректомированным животным: 50 граммов надпочечниковой коры ежедневно для 40—50-граммового крысеныша.

По данным Graunt'a, эпинефректомированные крысы погибают без лечения в 95%. Если вводить им кортикальный экстракт, смертность понижается до 50%. По данным Schultzer'a, все эпинефректомированные крысы погибают в течение 3—12 дней, и все эпинефректомированные крысы остаются живы при введении им препаратов Swingle'я и Pfiffner'a — эйкортана, эшатина и экортана. После прекращения введения гормона все 27 оперированных крыс погибли. Пока вводится гормон, у эпинефректомированных крыс не заметно никаких симптомов кортикальной недостаточности, кроме некоторого отставания в росте. Наоборот, Fontès и Ferreira de Mira получили при испытании гормона Swingle'я и Pfiffner'a на выживание различных животных отрицательный результат. Эпинефректомированные свинки, крысы и лягушки погибали при введении экстракта в те же сроки, что и без введения экстракта. Cartland и Kruizenga предлагают считать единицей гормона количество препарата, обеспечивающее при ежедневном введении в течение 20 дней выживание 80% оперированных крыс самок 50 г весом. После прекращения введения препарата за 6—7 дней должны погибнуть 97% оперированных животных. Kutz предлагает считать единицей гормона количество препарата, сохраняющее живыми половину эпинефректомированных 21-дневных крысенышей в течение 20 дней. Romskow и Bahnsen стандартизировали гормональные препараты на эпинефректомированных мышах.

2. Тест Everse de Fromery (1932) — утомляемость мышц, миограмма, снятая с задней лапы крысы через несколько дней после эпинефректомии. При соответствующей нагрузке сила сокращения мышц эпинефректомированной крысы понижается после 2—4 раздражений. При применении активного кортикального препарата утомление наступает позже. Единицей гормона считается то количество препарата, которое препятствует быстрому развитию утомления у 3 или 5 крыс после применения препарата в течение 4 дней. Этот тест требует особой осторожности, так как кривая сокращения мышцы эпинефректомированного животного зависит от ряда факторов: от глубины наркоза во время снятия миограммы; от срока между операцией и испытанием, от положения электродов и т. д.

3. Плавательный тест Garrenstrom'a, Waterman'a и Laqueur'a. Если нормальную крысу с грузом в 2 г, привязанным к хвосту, пустить в воду, она плавает 30—60 минут. Через два дня после эпинефректомии крыса с грузом на хвосте не может плавать дольше 3—5 минут. При испытании гормона положительным результатом считается удвоение времени плавания или удлинение его на 10 минут.

4. Глюкозный тест Verzár'a и Lastz'a. Эпинефректомированные животные не выносят энтерального введения концентрированного раствора сахара. После введения желудочным зондом $5 \text{ см}^3 50\%$ раствора глюкозы почти все эпинефректомированные крысы погибают в течение 6—12 часов в тяжелой диаррее. Для испытания гормона препарат вводится одновременно с введением глюкозы или за час до него. Активный препарат должен предохранять эпинефректомированную крысу от гибели.

5. Титрование по Bign'у заключается в определении количества гормона, обеспечивающего переживание эпинефректомированных птиц в течение 20 часов. Гормон вводится каждый час. При этом способе стандартизации необходимо учитывать время года, так как для отсрочки гибели птицы в мае оказывается необходимым в 4 раза больше гормона, чем в июле.

6. Swingle, Pfiffner, Winterstein и Harrop рекомендуют оценивать активность гормонального препарата по влиянию его на содержание мочевины в крови эпинефректомированного животного, так как мочевина начинает накапливаться в крови раньше, чем появляются клинические признаки надпочечниковой недостаточности. У здоровых животных препарат Swingle'я и Pfiffner'a на содержание мочевины в крови не влияет. Потребность в гормоне весьма различна не только у отдельных эпинефректомированных собак, но и у каждой собаки в разное время. По утверждению авторов, предлагающих этот тест, время между операцией и испытанием для исхода испытания значения не имеет. В этой пробе препарат Swingle'я и Pfiffner'a оказывается активным и при энтеральном введении. Но для эффекта при энтеральном введении надо вводить в 16 раз больше гормона, чем для такого же эффекта от парентерального введения.

7. Стандартизация гормона *in vitro* по стимулирующему влиянию его на гликолиз изолированных тканей (Martini, Torda) кажется Verzár'у необоснованной и сомнительной.

8. Britton и Silvette предлагают в качестве теста для стандартизации испытывать способность гормонального препарата увеличивать содержание сахара и гликогена в крови молодых эпинефректомированных крыс.

9. Zwemer и Sullivan предлагают использовать для оценки гормонального препарата повышение гликемии, натремии и щелочного резерва, которое наступает у нормальных кошек в течение 1—5 часов после введения активного препарата.

10. Török и Neufeld предлагают использовать для стандартизации увеличение содержания натрия в сыворотке у кролика, вызываемое кортикальным экстрактом.

11. De Meio и Lewis используют для стандартизации гормональных препаратов повышенную чувствительность эпинефректомированных животных к морфину. Крысиная единица по этому тесту есть количество препарата, обеспечивающее переживание эпинефректомированных крыс в течение 48 часов после введения 8 мг морфина на 100 г веса.

12. Perla и Gottesmann предлагают использовать для стандартизации повышенную чувствительность к гистамину, наступающую после эпинефректомии. Активный препарат должен возвращать к норме или понижать повышенную чувствительность к гистамину и к морфину.

Наиболее употребительные методы оценки гормональных препаратов—выживание эпинефректомированных крыс и влияние на общее состояние эпинефректомированных собак.

Очень часто, как было упомянуто раньше, у эпинефректомированных животных наблюдается изъязвление слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка. Это впервые было отмечено в 1909 г. Gibelli, потом подтверждено Finzi (на собаках и на кроликах) и Elliott'ом и Friedmann'ом (на собаках и на кошках). Mann находил язвы у эпинефректомированных животных в 55%. У крыс после эпинефректомии слизистая оболочка желудка больше чем в половине случаев подвергается изъязвлению (Wyman). Однако, использовать этот симптом надпочечниковой недостаточности для стандартизации гормональных препаратов не удалось. Так, по данным Schultzer'a, из 30 эпинефректомированных крыс кровоизлияние в слизистую оболочку желудка было обнаружено в 83%, у эпинефректомированных и леченных кортикальным экстрактом—в 85%. Возможно, что кровоизлияние и изъязвление слизистой оболочки желудка и кишок развивается в результате не недостаточности коры надпочечника, но тяжелых нарушений иннервации, вызываемых эпинефректомией (Богомолец).

Различные тесты и испытания гормональных экстрактов на различных животных дают разные единицы гормона. Так, для выживания эпинефректомированных крыс надо 0,3—0,4 мг ацетата дезоксикортикостерона в день, т. е. крысиная единица оказывается в 22 раза больше, чем собачья. По утомляемости мышц (тест Everse de Fremery) единица ацетата дезоксикортикостерона равна 0,04—0,08 мг, единица кортикостерона—0,8—1,2 мг. Единица уксуснокислого дезоксикортикостерона по плавательному тесту равна 0,4 мг, по испытанию с введением раствора глюкозы—0,2 мг. По содержанию мочевины в крови эпинефректомированной собаки при испытании гормона в условии одновременного введения хлористого натрия собачья единица ацетата дезоксикортикостерона есть

0,015—0,09 мг на 1 кг веса в день. По данным Kendall'я, для поддержания эпинефректомированной собаки в приличном состоянии, для поддержания содержания мочевины в крови на уровне, не превышающем 45—55 мг⁰/₁₀, при диете с ограничением калия и с добавлением витамина В₁, необходимо в день на 1 кг веса собаки 0,05—0,08 мг кортикостерона или 1,5—4,5 мг аморфного дезоксикортикостерона. По данным Waterman'a и Dandy, для поддержания эпинефректомированной собаки в благополучном состоянии необходимо на 1 кг веса в день кортикостерона 0,05—0,3 мг, дезоксикортикостерона 0,006—0,025 мг, кортина 0,25—0,5 г.

Трансплантация надпочечника, как правило, не удается. Трансплантат рассасывается, не приживая и даже в период рассасывания не замещая надпочечниковых гормонов у эпинефректомированного животного. Способность к морфологической регенерации у интерреналовой ткани невелика. Аkiyama сообщает несколько случаев удачной трансплантации целого надпочечника или одной кортикальной его части у эпинефректомированных белых крыс. Однако, сам автор этого сообщения приживление пересаженного кусочка насчитывает только одно. У человека Lехner считает пересадку надпочечника недопустимой, указывая на несчастные случаи Jabouley'я и Busch'a, когда больные погибли после трансплантации. Однако, надпочечниковую трансплантацию пытаются использовать как лечебный метод и в клинике. По данным Cueschmann'a, трансплантат не только не облегчает задачу собственных дефективных надпочечников больного, не только не улучшает их состояния, но, наоборот, способствует дальнейшей их деструкции. Больные, которым производилась пересадка надпочечников, часто погибали от общего септического заражения.

Мозговое вещество надпочечника быстро дегенерирует во всех условиях пересадки. Кора может некоторое время продержаться (Cristiani). Пересадка надпочечника взрослого и эмбрионального обречена, по данным Galeotti, Parodi, Neuhauser'a, Villa-Santa, на одинаковый неуспех. Несколько более длительное сохранение ткани дает пересадка надпочечниковой коры без мозгового вещества. Адреналовая ткань, трансплантированная вместе с кортикальной, не только сама быстро некротизируется, но и способствует омертвлению коры. Такие пересадки кончаются гнойным расплавлением, как правило (Ausländer).

Несколько более благоприятные условия для пересаженного надпочечника создает трансплантация взрослому животному надпочечника от животного новорожденного. Пересаженный в паренхиму почки крысы надпочечник новорожденного

крысеныша, в противоположность надпочечнику взрослого животного, не некротизируется и не замещается рубцом. Наибольший успех дает пересадка надпочечника новорожденного крысеныша в почку его матери. В первые часы после пересадки трансплантат окружается сгустком крови и питается путем диффузии. Отдельные клетки эпителия и сосуды трансплантата дегенерируют. Медуллярная ткань рассасывается, как и при пересадке надпочечника взрослого животного. В дальнейшем в пересаженный кусочек вырастают сосуды из почки. Трансплантат, в начале рваный и бесформенный, постепенно округляется и обрастает соединительнотканной капсулой. Кортикальное вещество, состоящее у новорожденного крысеныша из однообразных клеток, дифференцируется с обособлением слоев сначала гломерулярного и фасцикулярного, потом — ретикулярного. В клетках обозначаются жировые и липоидные включения. Отложения гликогена, характерного для опухоли кортикального слоя надпочечника гипернефромы, в трансплантате не бывает. Функциональная ценность трансплантата доказывается тем, что крысы носители пересаженного надпочечника переживают эпинефректомию (Ruitshuaser, Guye).

Функции интерреналовой ткани

На основании картины патологического состояния при острой и хронической надпочечниковой недостаточности, на основании клинической картины дисфункции коры надпочечника, на основании реакции на активные кортикальные препараты, интерреналовой ткани приписываются такие функции:

1. Участие коры надпочечника в выработке адреналина.
2. Антитоксическая функция.
3. Регуляция процессов роста или участие в процессах роста.
4. Связь с половыми железами.
5. Главная и наиболее подробно разработанная функция — участие в обмене веществ: регуляция обмена воды, солей, азота, серы, в частности сульфогидрильных соединений, липоидов и углеводов.

1. Интерреналовая ткань как участник выработки адреналина или проадреналина. Теория содружества кортикальной и медуллярной тканей надпочечника в выработке адреналина в настоящее время имеет, пожалуй, только исторический интерес. Однако, несмотря на уже известные самостоятельные функции интерреналовой ткани, несмотря на существование адреналовой и интерреналовой тканей анатомически совершенно отделенными одна от другой, что имеет место не только у рыб, но и у высших животных в скоплениях добавочных

надпочечниковых тканей, в книге Pende, изданной в 1937 г., написано: „большая часть симптомов экспериментальной надпочечниковой недостаточности падает на полное или почти полное разрушение корки также и потому, что это, может быть, парализует нормальную активность клеток мозгового слоя, которые не способны правильно функционировать, когда отсутствует мозговой слой“. „Biedl допускал эту изложенную нами в 1909 г. гипотезу, а именно, что хромаффинная система, может быть, не в состоянии функционировать без наличия в достаточном количестве корковой ткани. Однако, мы предполагаем, что недостаточно хромаффинной внепочечной и корковой внепочечной ткани, а необходимо, по крайней мере для млекопитающих, соединение корково-мозговой ткани, как имеет место в надпочечниковой капсуле. Против этой теории восстает Vincent, для которого соединение коркового и мозгового вещества не имеет физиологического значения. Bauer же считает, что кора вырабатывает мочевую кислоту, входящую в кровь в качестве специального пигмента, из которого затем образуется адреналин. Эта гипотеза предполагает совместное кортико-мозговое действие. Эту теорию разделяет и Löwenthal“ (Pende).

Адреналин обнаруживается в переживающей коре надпочечника, отделенной от мозгового слоя, тогда как в переживающем мозговом слое, отделенном от кортикального, содержание адреналина не только не увеличивается, но наоборот, уменьшается (Soulié, Toujan). В случае разрушения мозгового вещества надпочечника гноеродным стафилококком в коре надпочечника барана были обнаружены положительная реакция с двуххромовокислым калием и положительная реакция Vulpian'a, тогда как в разрушающемся мозговом веществе обе эти реакции на адреналин оказались отрицательными (Abelous, Argaud).

Steff считает липоиды коры обязательными участниками синтеза адреналина. Это положение он аргументирует так:

1. Продукты окисления продажного адреналина после обработки их кортикальными липоидами начинают давать положительную реакцию Folin'a, свойственную активному адреналину.

2. В эфирном экстракте надпочечника, взвешенном в щелочном растворе, реакция Folin'a отрицательна. Она становится положительной после стояния или после добавления кислоты, что автор объясняет образованием адреналина под влиянием кортикальных липоидов.

3. Если из взвеси удалить продукты адреналина, то ни хранение, ни подкисление не переводят отрицательной реакции Folin'a в положительную.

4. Неактивный адреналин от прибавления кортикальных липоидов вновь приобретает активность по отношению к глазу, к изолированному сердцу и к сосудам лягушки (проба Trendelenburg'a).

Из этих данных Steff делает вывод, что адреналин не вырабатывается кортикальной тканью, как думали Abelous и Argaud, но кортикальная часть своими липоидами активирует адреналин, вырабатываемый медуллярной тканью.

В коре надпочечника определяется адреналин, но в количестве всегда меньшем, чем в мозговой ткани. Так, в коре надпочечника лошади, барана, козы, быка, теленка и свиньи при содержании адреналина в мозговой части 2—8% определяется 0,1—1,0% адреналина. Связанного адреналина, который постоянно содержится в мозговом веществе, в коре надпочечника нет (Leulier, Reval). Вероятно, что адреналин из мозгового вещества проникает в кортикальное путем простого пропитывания.

Данные, приводимые как аргумент в пользу выработки адреналина корой надпочечника или в пользу участия кортикального слоя в выработке адреналина, мало убедительны. Почему Bauer производит адреналин из мочевой кислоты и почему он приписывает коре надпочечника секрецию мочевой кислоты, как описывает Pende, — совершенно непонятно. Химический путь образования адреналина совсем не тот. Да и кора надпочечника не вырабатывает специально мочевой кислоты. О подобных размышлениях можно было бы вообще не упоминать, если бы они не приводились в солидном руководстве по эндокринологии, публикуемом в 1937 г. и рекомендуемом врачам и студентам. Сам же автор этого руководства (Pende) приводит теорию Bauer'a без всякой критики.

В опытах с изоляцией мозговой и кортикальной частей надпочечника имеются методические погрешности. Кортикальную и медуллярную части разделить трудно. Если разделять их осторожно, — часть мозгового вещества останется внедренной в кортикальную. Если разделить их тщательно, неизбежны значительная травма и пропитывание адреналином кортикального вещества. То, что мозговое вещество, будучи изолированным, не образует адреналина, объясняется не тем, что оно не способно к выработке адреналина в физиологических условиях, а скорее тем, что оно весьма чувствительно ко всякому вмешательству, особенно к такому грубому, как отделение от коры, тем, что в условии изоляции оно теряет жизнеспособность и функции.

Особенно же убедительно свидетельствует против образования адреналина интерреналовой тканью продукция адрена-

лина во внадпочечниковых парагангиях, у которых нет контакта с кортикальной частью. И наоборот, добавочные скопления интерреналовой ткани не образуют адреналина, хотя они своими морфологическими и химическими свойствами вполне соответствуют коре надпочечника.

2. Антитоксическая функция интерреналовой ткани. Явления острой надпочечниковой недостаточности настолько напоминают картину отравления чем-то, что понятны поиски, с одной стороны, токсических свойств крови эпинефректомированных животных, с другой стороны, детоксицирующей функции надпочечниковой коры.

Теория антитоксической функции коры надпочечника основана на таких наблюдениях:

1. Токсичность крови эпинефректомированных животных.
2. Изменения, обнаруживаемые в коре при многих формах отравления.

3. Чувствительность эпинефректомированных животных к многим токсическим влияниям.

Старые данные, относящиеся еще к прошлому веку (Abelous 1892), говорят, что вливание сыворотки эпинефректомированной лягушки нормальной лягушке вызывает у нее смертельный паралич. Более поздние исследования показали, что кровь эпинефректомированного животного, перелитая нормальному животному, вызывает у него явления, напоминающие явления, вызванные эпинефректомией. Развивается паралич, начинающийся с удлинения хронаксии мышц и с потери синхронизма мышцы и нерва. Переливание крови от эпинефректомированного животного другому эпинефректомированному животному ускоряет его смерть (Abelous, Lassale). Морская свинка от введения в брюшную полость сыворотки эпинефректомированного кролика или диализата этой сыворотки впадает в адинамию. Большое количество такой сыворотки или ее диализата для свинки смертельно. На вскрытии свинки, умершей в адинамии, обнаруживается значительная гиперемия коры надпочечника (Riml).

Однако, на изолированное сердце сыворотка эпинефректомированного животного не оказывает токсического влияния. Влияние ее отличается от влияния сыворотки нормального животного. Она не усиливает сердечных сокращений и не ускоряет ритма сокращений изолированного сердца. Но это отличие, как и отсутствие мидриатического и сосудосуживающего действия, зависит не от присутствия в ней какого-то специального токсического вещества, а от отсутствия тех следов адреналина, которые обычно содержатся в крови нормального животного. По мнению Viale'я, возможно, что токсическое действие сыворотки эпинефректомированного животного,

если оно вообще существует, зависит не от того, что в организме эпинефректомированного животного остается не обезвреженным какое-то ядовитое вещество, а от того, что после эпинефректомии всасываются из кишок какие-то токсические вещества, так как после удаления надпочечников в желудке и в кишках часто образуются язвы.

Steel высказывает предположение, что кора надпочечника нейтрализует продукты обмена, образующиеся в работающей и утомленной мышце. Это предположение он высказал на основании наблюдения, что экстракты надпочечниковой коры восстанавливают возбудимость и сократительность мышцы эпинефректомированного животного, утомленного тетанизирующим раздражением. Это физиологическое восстановление иногда частично, но иногда и полно. Теперь, на основании многочисленных данных, наблюдение Steel'я правильнее трактовать иначе: не нейтрализация токсических продуктов обмена, а влияние гормона надпочечниковой коры на мышечный обмен, измененный и извращенный после эпинефректомии.

С точки зрения обезвреживающей функции коры надпочечника признаки усиленной секреции, дегенерации и некроза коры при некоторых интоксикациях можно рассматривать как проявление истощения антитоксической функции коры. Впервые данные об усиленной секреции коры надпочечника при дифтерии были приведены Богомольцем в 1905 году. Известны некробиотические и некротические изменения коры при дифтерийной интоксикации в эксперименте и в клинике. Одним из спутников дифтерийной интоксикации является уменьшение содержания холестерина в коре надпочечника иногда до полного исчезновения его (Mauriquand, Leulier, Sédallian).

В 1928 г. в Рио де Жанейро во время эпидемии желтой лихорадки внимание врачей было привлечено наблюдавшимися у больных явлениями недостаточности надпочечников в виде адинамии, гипотонии, брадикардии, расширения периферических сосудов. В ряде случаев на секции были обнаружены в надпочечнике очаги омертвления (Torres de Azevedo).

Однако, вряд ли можно считать поражение коры надпочечника в этих условиях избирательным. Вероятно, что столь тяжелое заболевание, как желтая лихорадка, вызывает дегенеративные изменения во многих органах, в том числе и в надпочечнике.

Кровоизлияния в кору надпочечника наблюдаются часто при отравлении лецитином (Takeda).

Дегенеративное состояние надпочечниковой коры нередко встречается у мышей из штамма с частым спонтанным раком (Cramer, Hornig). Дегенерация в надпочечниках возникает часто, хотя и не всегда, при опухолях и при многих

неопухолевых заболеваниях, как хронические инфекции, кисты яичника, кисты почки. Дегенерация выражается изменением клеточной структуры, метахромазией, конденсацией протоплазмы и ядра, накоплением липоидов и иногда пигмента, вакуолизацией, колликвацией (Dobrovolskaja-Zavadskaja). В организме, в котором растет злокачественная опухоль, образуется какое-то вещество, вызывающее изменение в структуре коры надпочечника. В виду постоянства выделения этого токсичного для надпочечниковой коры вещества раковыми больными Aron даже предложил пробу на присутствие этого вещества в моче использовать как диагностическую реакцию на рак. По мнению Aron'a, эта реакция в 90% случаев дает правильное показание.

Реакцию со стороны надпочечниковой коры вызывает и экспериментальное заражение туберкулезом (Maignon, Roy). Изменение в структуре надпочечника сопровождается В-авитаминозом (Verzár, Beznak, Peter). Морфология коры надпочечника изменяется при охлаждении животного (Goormaghtich). Кора надпочечника поражается атрофией и склерозом при росте злокачественного новообразования (Кучеренко, Reinard). Применение у мышей эстрогенных веществ, что в известных случаях приводит к канцеризации, вызывает те же изменения в состоянии коры надпочечника. Кора увеличивается размером. Клетки наиболее глубоких слоев дегенерируют и нагружаются липоидами, сливаются в круглые образования, содержащие ядра и не окрашивающиеся обычными красками (Burrows). Введение тестостерона вызывает атрофию и потерю липоидов клетками коры надпочечника. Протоплазма клеток становится базофильной. Местами кора подвергается некротизации (La Crutta).

Как весьма чувствительный орган, кора надпочечника подвергается быстрому посмертному аутолизу. Эта быстрота посмертного разрушения зависит скорее от нестойкости клеток, чем от энергии посмертных аутолитических процессов. Так, печень—орган с очень живым посмертным аутолизом—сохраняет структуру значительно дольше. В надпочечнике—в кортикальном и медуллярном слоях—аутолиз после смерти совершается быстрее, чем в почке (Bradley, Befer).

Из приведенных примеров можно видеть, что самые разнообразные патологические состояния отражаются на состоянии коры надпочечника. Эти процессы настолько разнообразны, что исключают возможность специфической роли коры надпочечника как органа, обезвреживающего яды, образующиеся в организме и вводимые в организм.

Как довод в пользу обезвреживающей функции коры надпочечника, приводятся изменения чувствительности эпине-

фректомированных животных к различным ядам. Известно, что эпинефректомия значительно увеличивает чувствительность животного к гистамину, инсулину, морфину. Так, эпинефректомированные крысы погибают в 78% от тех доз морфина, от которых нормальные крысы погибают только в 8% (Houssay, Marenzie). Эпинефректомированные животные проявляют особую нестойкость к флоридзину, адреналину, холину, уксусной кислоте, аскорбиновой кислоте, кураре, тиреоидину, яду кобры, вероналу (Einhausen), к пептону, к чужому белку, к ацетону, циану, эфедрину, столбнячному токсину — словом, по отношению ко всему отравляющему, что на них испытывалось. Эпинефректомированные и пережившие эпинефректомию животные сильнее страдают от лишения витаминов и раньше погибают от авитаминоза, чем нормальные животные в аналогичных условиях жизни и режима (Csick, Méhes).

Некоторые формы токсикозов беременности сопровождаются чертами надпочечниковой недостаточности. Если дело доходит до вскрытия, то секция в таких случаях обнаруживает маленький атрофичный надпочечник с узкой фасцикулярной зоной, с обеднением коры липоидами, которые обнаруживаются только в спонгиозитарных элементах (Fauvet).

Никотинное отравление сопровождается гиперемией надпочечниковых паренхимы и стромы, накоплением в клетках пигмента, липоидов и белковой альтаманновской зернистости (Коздоба). В руках Stämmle'a из 30 надпочечников от животных в хронической никотиновой интоксикации в 12 были обнаружены аденоматозные узлы. Эпителиальные клетки выглядели неправильно очерченными, темными и сильно зернистыми. В контрольной серии аденоматозный узелок в надпочечниковой коре был обнаружен только один раз.

Дегенерация и некротизация надпочечника — постоянный спутник отравления дифтерийным ядом. Дегенеративное состояние надпочечниковой коры обнаруживается и на вскрытии людей, умерших от дифтерии. В большинстве случаев токсической и злокачественной дифтерии кровь подвергается сгущению с увеличением числа эритроцитов и концентрации гемоглобина. Часто такое сгущение сопровождается гиперпротеинемией, преимущественно благодаря увеличению содержания глобулина, иногда — фибриногена. Количество небелкового азота увеличивается. Приблизительно в половине случаев токсической дифтерии наблюдается уменьшение содержания хлора и натрия при одновременном увеличении содержания калия. Изменения состава крови при злокачественной дифтерии настолько повторяют изменения его при экспериментальной острой надпочечниковой недостаточности, что роль неполноценной

функции коры надпочечника в патогенезе этих изменений кажется вполне вероятной (Kraitschell, Nitschke).

Эпинефректомированные и пережившие эпинефректомия животных чрезвычайно легко заражаются и отравляются бактериями тифа, кишечной палочкой, бактериями туберкулеза, стрептококком, стафилококком, трипанозомой.

Защитные реакции после эпинефректомии угнетены. Раньше было упомянуто значительное угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов крови эпинефректомированных животных. Так же заметно понижается содержание в крови опсонина. В тех условиях, где фагоцитарные числа в присутствии сыворотки нормального животного колеблются от 18,39 до 29,47, фагоцитарные числа в присутствии сыворотки эпинефректомированного животного колеблются от 7,03 до 11,32 (Дзюбинская).

Таким образом, эпинефректомированное животное плохо защищено от всяких вмешательств. Вряд ли можно приписать коре надпочечника способность к нейтрализации такого большого количества ядов, разнообразных и по химической природе и по механизму действия. Скорее при надпочечниковой недостаточности животное оказывается в состоянии пониженной общей резистентности, пониженной общей реактивности, которое делает его беззащитным против всяких вредных влияний.

Интересную с этой точки зрения теорию надпочечниковой недостаточности выдвигает Selye (1937). Согласно этой теории, надпочечник управляет состоянием, названным автором *alarm reaction* — реакцией тревоги. Синдром этой реакции тревоги развивается при самых разнообразных патологических состояниях: при охлаждении, при травме, при чрезмерной мышечной работе, при фармакологических отравлениях. Эту тревогу сопровождают гипертрофия коры надпочечника, исчезновение хромоаффинной субстанции из мозгового слоя, уменьшение массы циркулирующей крови, изменение состава крови, кровоизлияния в слизистых желудка и кишок, изъязвление слизистых оболочек, отек, преждевременная инволюция зубной железы. Пережившие первую „тревогу“, животные временно становятся более устойчивыми к дальнейшим „тревожающим“ воздействиям. Так, бывшая реакция тревоги ослабляет воспаление червеобразного отростка, вызванное гистамином, отек легкого, вызванный адреналином, анафилактическую реакцию. При повторении реакции тревоги, после периода повышенной сопротивляемости, наступает период истощения защитных сил организма. Эта смена состояний повышения и истощения резистентности вполне вероятна. Однако, причем тут кора надпочечника?

То же самое можно сказать о теории Riml'я, который приписывает коре надпочечника детоксицирующее влияние. Согласно его данным, в крови эпинефректомированного животного обнаруживается ядовитое вещество. Оно проходит через диализационную перепонку. Введение в брюшную полость свинке 4--6 см³ диализата крови эпинефректомированного животного вызывает у этой свинки явления надпочечниковой недостаточности. Через 48 часов после введения свинка погибает в состоянии адинамии. На вскрытии обнаруживаются увеличение размера, гиперемия, изменение липоидного состава коры надпочечника. Диализат крови нормального животного безвреден и в больших дозах. Однако, дальше, по данным того же Riml'я, оказывается, что кровь и диализат крови проявляют токсическое свойство не только при недостаточности надпочечников, но и при самых разнообразных патологических состояниях: при инфекциях, при аддисонизме, при фармакологических отравлениях, при судорожных состояниях, при анафилаксии, при ожоге, при охлаждении, при травме, особенно при травме, связанной с массивным разрушением ткани. Токсическое вещество, действующее на кору надпочечника, образуется и при аутолизе тканей *in vitro*. Токсическое вещество образуется под влиянием лучистой энергии. Вопреки первому утверждению Riml'я об отсутствии реакции на введение диализата сыворотки здоровых субъектов, дальше тот же Riml' утверждает, что токсичность свойственна сыворотке спортсменов и сыворотке всех людей после мышечной работы. Однако, причем тут детоксицирующая роль коры надпочечника?

Данные Riml'я свидетельствуют, во-первых, о чувствительности надпочечника к отравляющим веществам, образующимся в организме при разнообразных инфекциях и интоксикациях. Во-вторых, эти данные позволяют сделать предположение, которого не делает Riml, о роли надпочечника как физиологического участника и регулятора энергетических процессов при мышечной работе.

Все приведенные данные не доказывают бесспорно роли коры надпочечника как обезвреживающего органа. Они указывают, во-первых, что надпочечник есть очень нежная ткань, легко подвергающаяся дегенерации и омертвлению при общих патологических состояниях. Эти данные доказывают, во-вторых, что на фоне надпочечниковой недостаточности, особенно после эпинефректомии, когда острая надпочечниковая недостаточность сочетается с довольно значительной травмой, когда животное погибает, резистентность оказывается пониженной. Однако, совершенно очевидно, что этого мало для того, чтобы признать за надпочечниковой корой физиологическую функцию обезвреживания.

Таким образом, несмотря на то, что картина острой надпочечниковой недостаточности сильно напоминает какое-то отравление; несмотря на то, что чувствительность к многим инфекциям и интоксикациям при надпочечниковой недостаточности значительно увеличивается; несмотря на то, что гиперсекреторные, воспалительные, дегенеративные и некротические явления в надпочечниковом кортикальном веществе часто наблюдаются при разных инфекциях и интоксикациях, — достаточного основания для признания физиологической детоксицирующей или антитоксической функции интерреналовой ткани нет.

3. Интерреналовая ткань как фактор роста. Третье значение, приписываемое коре надпочечника, — участие ее в процессах роста. Раньше уже было вскользь упомянуто, что у крыс, перенесших эпинефректомию, наблюдается некоторое отставание в росте. Это отставание роста и возможность воздействовать на него некоторыми кортикальными препаратами даже используются для стандартизации гормональных препаратов (Hartmann). Кошки и собаки, у которых в раннем возрасте был удален один надпочечник, медленно растут. Кости их становятся более тонкими и гибкими, чем у их контрольных собратьев (Ferreira de Mira). У крыс, перенесших двустороннюю эпинефректомию, нередко наблюдается нарушение оссификации трубчатых костей.

Lucke вызывал хроническую надпочечниковую недостаточность у молодых собак по способу Heydemann'a — удалением одного надпочечника и полной денервацией и отсепаровкой другого, который сохраняет с организмом только сосудистую связь. У молодых собак такая хроническая надпочечниковая недостаточность сопровождается отставанием роста и развития. Особенно выражено отставание роста костей лицевого черепа, особенно нижней челюсти. Введение таким интерреналовым карликам кортидина усиливает их рост не только до ликвидации карликовости, но иногда до роста более интенсивного, чем у контрольных собак (Lucke). Клиническая картина интерреналовых нарушений обмена и роста напоминает картину гипофизарной карликовости.

Людям с надпочечниковой недостаточностью свойственен инфантилизм. Инфантилизм описан у человека как результат удаления одного надпочечника (Steinthal). Опухоль коры, начинающаяся в раннем возрасте, характеризуется преждевременными оссификацией и закрытием эпифизарных швов и ранним половым созреванием (подробности о раннем созревании см. дальше).

Водный экстракт коры надпочечника, введенный в оплодотворенное яйцо, ускоряет развитие зародыша. У цыплят,

вышедших из таких яиц, обнаруживается гипертрофия половых желез. В увеличенной щитовидной железе—картина коллоидного зоба. Кормление цыплят, вышедших из обыкновенных яиц, корой надпочечника тоже вызывает гипертрофию щитовидной и половых желез (Onishi). Кормление надпочечниковой корой кроликов усиливает у них рост костей и волос и вызывает увеличение мужской половой железы (Tieschi). Кортикальный препарат pancortex ускоряет рост щенят и крысенышей (Thaddea). Кортикальный препарат вызывает увеличение размера крысы (Cameron, White). Кормление надпочечником ускоряет половое созревание (Chidester).

Очень интересна, хотя и довольно неясна роль коры надпочечника в росте и развитии центральной нервной системы. В период эмбрионального развития кора надпочечника начинает быстро расти и накапливать липоиды во время быстрого роста головного мозга. Надпочечниковые гипоплазия и аплазия сопровождают аненцефалию и гемицефалию (Zandl, Lamer, Biesing, Weiler, Weigert, Radaud, Ruju, Hbert, Bender, Serro, Alessandri), гидроцефалию (Cherny, Wogler, Camettatos). „Эти наблюдения были некоторыми авторами положены в основу теории, что надпочечниковая железа во внутриутробной жизни возбуждает развитие мозга, точнее—кора, которая своей секрецией принимает большое участие в трофике и в развитии мозга“ (Pende). В ряде случаев после эпинефректомии в головном мозге возникает ряд дегенеративных и деструктивных явлений. В виду того, что эти явления связаны с нарушением холестеринового обмена, подробности этого вопроса изложены в разделе о связи коры надпочечника с липоидным обменом.

Данные о влиянии коры надпочечника на метаморфоз разнообразны. Многие исследователи вообще отрицают значение коры в метаморфозе (Romeis, Hudernacht, Kricencki, van Herverden, Войткевич). Однако, существуют указания и на влияние надпочечниковой коры, благоприятствующее метаморфозу аксолотлей и головастика (Occipinti, Dessy, Эскин). Кормление надпочечниковой аденомой ускоряет рост и метаморфоз головастика (Lucke). Стимуляция метаморфоза наступает от скормливания и от пересадки коры надпочечника. Трансплантацией надпочечниковой коры удается вызвать у аксолотлей начало метаморфоза в виде резорбции жабр и хвостового и спинного плавников. Однако, этот метаморфоз не завершается. Он останавливается через 10—15 дней после трансплантации, после чего в течение месяца аксолотль возвращается в исходное состояние (Рохлина, Петровская).

В присутствии кортикального экстракта ускоряются рост и партеногенетическое развитие *daphnia pulex* и развитие *lim-*

nea ovata (van Herverden). От добавления экстракта коры надпочечника к среде культивирования ускоряется рост и усиливается выработка глюкозидов в пурпурной наперстянке (Occipinti).

Исследование влияния коры надпочечника на неопластические процессы дало противоречивый результат. Так, Cramer утверждает, что кортикальный гормон, подобно эстрогенным веществам, способствует возникновению рака молочной железы у мыши. В руках Добровольской-Завадской и Цефирова кортикальный экстракт вызвал в трех случаях ускорение роста дибензантраценовой саркомы у крыс. Но тот же экстракт в руках тех же исследователей вызвал и обратное развитие дибензантраценовой саркомы у крыс. Правда, материал авторов весьма невелик (три случая стимуляции роста саркомы и два случая обратного развития). Однако, и на этом малом материале видна неопределенность результатов.

Российский испытывал влияние кортикального экстракта, который он называет „антиадреналином“, на людей, больных раком, и на раковых мышей. Препарат, названный Российским антиадреналином, представляет собой водный безбелковый экстракт коры надпочечника, содержащий азот и фосфор и не содержащий холина и нейрина. Предпосылки, побудившие автора испытать влияние этого препарата на рост опухоли, следующие: „По наблюдениям Witzleben'a, введение адреналина оказывает активирующее влияние на рост раковой опухоли. Наоборот, через неделю после удаления одного надпочечника у канкрозной крысы наблюдали размягчение и некротизацию раковой опухоли, усиливающиеся после каутеризации оставшегося надпочечника. Sokolow, Auler, Rubenow указывают на обратное развитие крысиных карцином от надпочечниковых экстрактов. Koripiski после удаления у животных одного из надпочечников наблюдал значительную задержку появления и развития дегтярного рака. Kamikawa и Kawamura, Bonza и Witzleben отмечают ускоряющее влияние адреналина на развитие дегтярного рака. Оппель, Петров, Stephan и Flörken сообщили о хорошем действии при раке удаления надпочечных желез. Тринклер, Entmeysr, Reicher получили терапевтический эффект от местного применения адреналина при раке. Colfrey и Humber отметили успех от применения у раковых больных экстракта из коры надпочечников овец. Reinhard и Кучеренко находили у умерших от рака в коре надпочечников атрофические и склеротические изменения“. „Если адреналин, как мобилизатор сахара, способствует росту раковых опухолей, то от антагониста его следует ожидать обратного эффекта. В виду имеющихся определенных указаний на существование антагонизма между корковой и медуллярной частью надпочеч-

ников, представляют интерес наблюдения над применением препарата из коры надпочечных желез". Автор наблюдал от введения своего „антиадреналина“ мышам задержку роста опухоли, при введении его непосредственно в опухоль—некротизацию рака. После этих данных автор перешел к применению своего „антиадреналина“ у людей, больных раком. „Благоприятный результат от введения антиадреналина у раковых больных был получен в ряде наблюдавшихся случаев. Эти результаты выражались в первую очередь в задержке и даже в известной мере в обратном развитии опухоли,—поскольку об этом можно судить ларингоскопом (рак гортани), рентгеном (рак пищевода), или глазом (наружный рак),—более длительном, чем это обычно наблюдается при стабильном ее состоянии, улучшении некоторых симптомов (прохождение пищи при раке пищевода, улучшение хриплости голоса при раке гортани и т. д.), улучшении общего самочувствия, улучшении аппетита и веса, нарастании гемоглобина и эритроцитов и уменьшении болевых ощущений“.

Я привожу подробно данные Российского, представляющие интерес с точки зрения влияния каких-то составных частей надпочечниковой коры на злокачественный рост. Однако, вряд ли можно согласиться с трактовкой этих данных самим автором их. Автор исходит в своих предпосылках из антагонизма действующего вещества коры надпочечника и адреналина. Но, во-первых, антагонизм этот совершенно не доказан. По всей вероятности, его нет. Активное вещество коры надпочечника действует независимо от адреналина. Его влияние осуществляется при помощи совсем других механизмов. Поэтому вряд ли целесообразно называть вещество коры надпочечника антиадреналином, как это делает Российский. Во-вторых, из приведенных автором данных видно, что влияние адреналина на злокачественный рост неопределенно: разные исследователи, цитируемые Российским, наблюдали под влиянием кортикального экстракта и стимуляцию и торможение опухолевого роста. Поэтому вряд ли целесообразно ожидать благотворного от антагониста адреналина (если даже допустить существование такого антагонизма) влияния, тормозящего опухолевый рост. Но данные Российского имеют известный интерес, как данные, свидетельствующие о роли коры надпочечника в защитных реакциях организма. Эта возможность участия коры надпочечника в защитных реакциях согласуется с приведенными раньше данными об угнетении фагоцитарной активности лейкоцитов крови и об уменьшении опсонического титра сыворотки, наступающих в результате эпинефректомии.

4. Взаимоотношение интерреналовой ткани с железами внутренней секреции. Кора надпочечника находится в некото-

ром взаимоотношении с другими железами внутренней секреции. Однако, должно предостеречь от увлечения этими взаимоотношениями, от поисков синергизмов и антагонизмов между интерреналовой тканью и другими эндокринными железами. Как части целого организма, железы внутренней секреции находятся в некоторой связи одна с другой. Но в большинстве случаев, а может быть и всегда, гораздо более выраженными и более интимными являются функциональные связи между железами внутренней секреции и другими, не инкреторными системами в организме. Например, в поисках антагонизма и синергизма надпочечника с поджелудочной железой нередко забывают, что наиболее непосредственно в своей деятельности мозговое вещество надпочечника связано с симпатической нервной системой, а вовсе не с островковой тканью поджелудочной железы. В функциональной связи с симпатической нервной системой заключается главное биологическое значение хромоаффинной ткани. Островковая часть поджелудочной железы, в свою очередь, очень мало связана с хромоаффинной тканью и весьма тесно связана с деятельностью печени и мышц. Половые железы, независимо от приписываемых им антагонизмов и синергизмов с гипофизом, со щитовидной железой, с надпочечниками, связаны в своих задачах прежде всего с репродуктивной системой, отчасти с нервной системой, особенно с центрами высшей нервной деятельности, не с прочими железами внутренней секреции. Щитовидная железа, тоже независимо от приписываемых ей отношений с другими эндокринными железами, теснейшим образом связана в своей функции с нервной системой, с соединительной тканью, с дыхательными системами всех клеток организма. Кора надпочечника гораздо более тесно связана функционально с мышечной системой, чем с прочими железами внутренней секреции. Таким образом, нет никакого основания считать влияние одной железы внутренней секреции на другую специфическим, избирательным, как нет никакого основания объединять все железы внутренней секреции в систему, так как ни анатомически, ни генетически, ни функционально они системы не образуют. Даже единственный общий признак — внутренняя секреция — не специфичен для желез без выводного протока, так как многие другие органы и ткани выделяют специфические вещества непосредственно в кровь.

Однако, как части целого организма, железы внутренней секреции, отнюдь не будучи системой, оказывают известное влияние одна на других. Кора надпочечника, наряду с влиянием на другие системы, оказывается в некоторых физиологических связях с другими железами внутренней секреции. Наиболее отчетливо это взаимоотношение у коры надпочечника с половыми железами.

Раньше было упомянуто о химической близости активных стероидов коры надпочечника и половых гормонов, которые тоже имеют стероидную структуру. Морфологическое сходство клеток надпочечниковой коры и интерстициальных клеток яичника было впервые замечено Подвысоцким, потом подробно описано Богомольцем. Pende считает, что „кора надпочечника, по крайней мере в известные периоды жизни человека, может выделять гормоны, действие которых определяется преимущественно мужским свойством. Анатомопатологические наблюдения Leirpold'a обнаруживают постоянную связь между весом надпочечников и яичек, количеством липоидов надпочечников и яичек, между уменьшением липоидов надпочечников и яичек, что совпадает с увеличением яичек у крыс и морских свинок, подвергшихся инъекциям вытяжек коры (Кастальди). Это совпадает также с тем фактом, что у мужчин более развиты функции, регулируемые надпочечником (мышечная сила, энергия и развитие сердца, артериальное давление). Когда специфическое защитное влияние гормонов яичника на свойства своего пола становится недостаточным, то избыток корково-надпочечниковых гормонов может вызвать гетеросексуальный синдром (вирилизм). Наоборот, если внутренняя секреция яичников имеется в достаточной степени, гиперфункция коры дает только раннее половое созревание признаков женского пола“.

Однако, вряд ли вопрос о взаимоотношении коры надпочечника и половых желез решается так просто. Если бы в основе гирсутизма и вирилизма лежал антагонизм между кортикальным и женским половым гормонами, что, вероятно, имеет в виду Pende, говоря о „защитном влиянии яичника“, то всякая овариальная недостаточность, особенно недостаточность, обусловленная кастрацией, должна была бы, как бы давая простор действия кортикальному гормону, выражаться вирилизмом. Однако, кастрация характеризуется только потерей некоторых женских черт, без наслоения и без замены их мужскими чертами. Сам же Pende, написавший о „специфическом защитном действии яичника“ против гормонального воздействия надпочечниковой коры, в той же самой книге несколько дальше пишет: „Более чем вероятной представляется физиологическая солидарность между корой надпочечника и лютеиновыми клетками яичника, между корой и межуточной тканью яичника“.

При адрено-генитальном синдроме больные выделяют вещества, близкие или подобные половым гормонам. Так, Callow выделил из мочи больных вирилизмом и опухолью коры надпочечника довольно большое количество дегидроизоандростерона. Burrows, Cook и Warren нашли в моче мужчин

с опухолью коры надпочечника и с симптомами феминизации несколько стероидных соединений, из которых одно было идентифицировано как андростандиен-17-стерон. У одного больного количество выделяемого им эстрогенного вещества в литре мочи доходило до 500 мышиных единиц. Выделение этого вещества прекратилось после хирургического удаления опухоли. Butler и Marrian в моче двух молодых женщин с адреногенитальным синдромом нашли стероидный триол.

Клинике давно известны случаи извращения полового развития при опухоли или гипертрофии коры надпочечника. Это извращение выражается главным образом развитием интерсексуального или гетеросексуального типа. Преображенский и Арапов так описывают картину надпочечникового вирилизма, или гирсутизма, или интерренализма, или генитосупраренального синдрома, или надпочечно-полового синдрома: „полная клиническая картина надпочечно-полового синдрома у женщин складывается из следующих основных признаков: развитие вторичных мужских половых признаков в виде роста волос на лице, на груди, по *linea alba*, на конечностях, огрубение голоса, гипертрофия наружных половых органов (клитора и малых губ), атрофические изменения яичников, матки и грудных желез, прекращение менструаций, гипертония и склеротические изменения в сосудах, появление на коже угрей, буро-красных пятен и избыточное отложение жира в верхней части туловища, на шее и на лице с часто отмечающимся похуданием нижних конечностей. Довольно часто в тяжелых случаях при этом синдроме обнаруживаются гипергликемия и гликозурия. Изменения в половой сфере могут вариировать в зависимости и от периода развития и жизни, в котором начал развиваться патологический процесс в коре надпочечника: при врожденной и ранней формах надпочечно-полового синдрома наблюдаются резкие неправильности в развитии наружных половых органов, напоминающие женский псевдогермафродитизм. Надпочечно-половой синдром у взрослых женщин по своей клинической картине чрезвычайно схож с синдромом Кушинга, развивающимся в связи с базофильной аденомой гипофиза“.

Verzár в качестве рабочей гипотезы высказывает предположение о том, что в коре надпочечника совершается начало синтеза половых гормонов, которые приобретают окончательную форму готового гормона в половой железе. Однако, эта гипотеза не объясняет происхождения ни интерсексуализма, ни вирилизма. Если извращение половой функции зависит от гиперпродукции корой надпочечника полового гормона, то почему в результате гиперпродукции гормона возникает не гиперсексуализм, а интерсексуализм или гетеросексуализм?

Если же в коре надпочечника половой гормон образуется в нормальном количестве (второе предположение Verzár'a), если избыток нормального или ненормального гормона „из сырья“, получаемого из коры надпочечника, образуется уже в половой железе, то непонятным становится значение в патогенезе этой клинической формы опухоли коры надпочечника.

Идея о выработке полового гормона корой надпочечника опирается на клинические наблюдения. Broster и Allenquer функцией коры надпочечника объясняют раннее половое развитие, маскулинизацию, особенно маскулинизацию психическую, интерсексуальность. Эти авторы называют кору надпочечника „бисексуальной добавочной половой железой“, которая под влиянием гипофиза вырабатывает и выделяет женский или мужской гормон. Однако, и с такой концепцией вряд ли можно согласиться. Если выработка мужского или женского гормона совершается как реакция на воздействие гипофиза, то придется признать за гипофизом половой характер. Однако, нет никаких данных, свидетельствующих о половой дифференцированности гипофиза. Полового характера у гипофиза нет. Поэтому образованию то мужского, то женского полового гормона в одной и той же железе в зависимости от влияния гипофиза невероятно.

Клиническая картина полового извращения при опухоли коры надпочечника различна в зависимости от возраста и пола больных. Известны 38 случаев опухоли коры у детей — 12 раз у мальчиков и 26 раз у девочек (Broster). Характерно, что у мальчиков заболевание имеет характер раннего полового созревания, но с сохранением мужских черт. У девочек заболевание характеризуется тоже ранним развитием, но в большинстве случаев с уклоном в мужской тип. Однако, раннее половое созревание далеко не всегда сопровождает опухоль коры надпочечника. Grollman под названием адреногенитального синдрома описал заболевание, характеризующееся гиперплазией или опухолью коры надпочечника, ранним появлением половых вторичных признаков, преимущественно признаков противоположного пола. В противоположность ранее известным формам нарушения половой функции при опухолях надпочечниковой коры, при данном заболевании нет действительного полового созревания, т. е. нет преждевременной функции половых желез, что отличает эту форму от раннего полового созревания, вызванного опухолью эпифиза. Симптомы опухоли коры надпочечника настолько сходны с симптомами некоторых опухолей яичника, что было высказано даже предположение об одинаковости клеток надпочечника, именно клеток „андрогадной зоны“ (см. дальше) и клеток яичника, из которых растет эта опухоль.

Половые извращения, обусловленные опухолью коры надпочечника, наблюдаемые у взрослых людей, встречаются гораздо чаще у женщин, чем у мужчин. У взрослых женщин опухоль коры надпочечника принимает клиническую форму надпочечникового вирилизма. Само название болезни подчеркивает постоянство маскулинизации при этом заболевании. Маскулинизация распространяется и на психику больных. Вирилизм—следствие опухоли, иногда неопухолевой гиперплазии коры надпочечника. Из 100 случаев вирилизма опухоль коры надпочечника была найдена в 33 случаях, неопухолевая гиперплазия—в 67 случаях (Broster). Broster различает следующие формы вирилизма:

1. Первичный препубертатный вирилизм—заболевание, начинающееся в раннем детском возрасте до полового созревания. Инверсия половых признаков в этих случаях выражена наиболее резко, настолько резко, что женские черты могут быть совершенно подавленными.

2. Вторичный постпубертатный вирилизм—заболевание, при котором мужские черты начинают выявляться у больных, бывших до заболевания вполне женщинами.

3. Синдром Achard'a и Tiers'a, „диабет бородатых женщин“, характеризующийся помимо маскулинизации, диабетическими отклонениями обмена, гипертонией, гиперглобулией, ожирением, аменореей.

4. Вирилизм, развивающийся после климактерического периода,—заболевание, характеризующееся маскулинизацией половой системы и общей структуры тела.

Gallias опубликовал 11 случаев гермафродитизма у людей с изменениями в интерреналовой ткани, с гипертрофией надпочечника, с хорошо развитыми добавочными узлами интерреналовой ткани. У всех больных были обнаружены яичники при вторичных половых признаках мужского типа.

На основании этих данных некоторые исследователи склонны коре надпочечника приписать гормональную функцию мужской половой железы. Однако, маскулинизация не такой уже постоянный спутник гипертрофии или опухоли надпочечниковой коры. Так, известен ряд случаев опухоли коры надпочечника, клинически совершенно имитирующей болезнь Cushing'a, т. е. базофильную аденому гипофиза. Синдром Achard'a, т. е. диабет бородатых женщин не всегда сопровождается вирилизмом. Гипертрофия коры надпочечника у человека, особенно после 40 лет, бывает гораздо чаще, чем выраженный вирилизм.

Vines считает, что в период эмбрионального развития кора надпочечника всегда образует мужской половой гормон. В женском организме при нормальном развитии это образова-

ние надпочечником мужского гормона рано прекращается. Если продукция мужского полового гормона продолжается и в постэмбриональной жизни, наступает гермафродитизм. Если образование мужского полового гормона начинается или возобновляется в уже сформировавшемся женском организме, развивается гирсутизм, или вирилизм. Однако, это только гипотеза, не имеющая ни экспериментальной, ни клинической аргументации.

В 1933 г. Vines обнаружил особую окрашиваемость некоторых клеток коры надпочечника от больных вирилизмом. При дифференциальном окрашивании понсо-фуксином с дополнительным окрашиванием анилином клетки нормальной коры надпочечника окрашиваются в синий цвет. В коре надпочечника от больных вирилизмом многие клетки при этом методе окрашивания принимают красный цвет. Такие клетки были обнаружены в 34 из 36 надпочечников, взятых от больных вирилизмом, и в 5 из 5 надпочечников, пораженных раком. Красную окраску принимают протоплазматические гранулы, концентрирующиеся главным образом в клетках ретикулярной зоны, в меньшей степени — в клетках фасцикулярной зоны и еще в меньшей степени — в клетках гранулярной зоны. Фуксинофильная зернистость обнаруживается в клетках коры надпочечника в эмбриональном периоде — в мужском надпочечнике — от 9-й до 20-й недели внутриутробной жизни, в женском — от 11-й до 15-й недели. Vines назвал эти гранулы андрогеном, подчеркнув этим названием характер их, как характер мужского полового гормона. При вирилизме гиперплазия коры надпочечника обнаруживается в половине случаев, образование фуксинофильных зерен — во всех случаях.

С точки зрения функционального сходства коры надпочечника с яичником особый интерес представляют случаи интерсексуальности, которые у человека вызываются опухолями надпочечниковой коры (главным образом арренобластомой) и опухолями яичника (главным образом крупноклеточным раком) (Krediel).

В надпочечнике в определенные периоды жизни между медуллярным и кортикальным слоями обнаруживается особая ткань — зародышевая зона, или х-зона, или андрогенная зона, вероятно, соответствующая зона *intermedia* Virchow'a (Grollman). У человеческого зародыша андрогенная зона становится заметной с двухмесячного возраста. У новорожденного весь надпочечник относительно велик ($\frac{1}{3}$ размера почки), благодаря развитию этой зоны. Но уже в первые недели жизни младенца андрогенная зона подвергается инволюции. Клетки ее дегенерируют, подвергаются фагоцитозу, распадаются. В течение первого года жизни почти целиком андрогенная

зона замещается волокнистой соединительной тканью. В более позднем возрасте на границе между медуллярным и кортикальным слоями надпочечника остается тонкая прослойка оксифильных пигментированных клеток. Андрогенная зона полностью не исчезает. Гипертрофия или опухоль ее выражается интерсексуализмом, или адреногенитальным синдромом (Grollman), или гермафродитизмом (Goormaghtich). Таким образом, по мнению Grollman'a и Goormaghtich'a, в патогенезе адреногенитального синдрома, вирилизма, гермафродитизма и интерсексуализма настоящая интерреналовая ткань не играет роли, так как эти состояния являются следствием персистенции и гиперфункции специальной ткани. Аналога этой ткани надпочечника можно обнаружить в виде скопления на нижнем крае почки, по ходу внутренней *arteriae spermaticae*, в солнечном сплетении, в почечном сплетении, между долями печени, в поджелудочной железе, в половых железах, в широкой связке, в трубах.

х-зона, соответствующая человеческой андрогенной зоне, содержится в надпочечнике мышей (Masni, Tamura, позже Howard, Hett, Whitehead). У молодых мышей х-зона в два раза больше коры надпочечника. У самцов она инволюционирует в течение первого месяца внеутробной жизни. У самок она исчезает при первой беременности, или, если беременность не наступает, — на 3—6 месяце жизни. Клетки этой зоны отличаются от интерреналовых клеток отсутствием липоидов и более интенсивной окрашиваемостью.

Андрогенная зона обнаружена в надпочечнике у обезьяны и у свиньи. У кошки, коровы и кролика андрогенной зоны, повидимому, нет.

Zerlesky нашел, что х-зона исчезает после кастрации. Однако, согласно другим данным, наоборот, кастрация предохраняет х-зону от возрастной инволюции.

Данные о реакции х-зоны на введение половых гормонов путаны. У самцов х-зона, отчетливо обозначаясь после кастрации, исчезает под влиянием тестостерона. У кастрированных самок она исчезает от введения эстрина. У взрослых самцов она, наоборот, появляется от введения эстрина. У инфантильных самок эстрин способствует сохранению х-зоны (Martin). Персистирующая х-зона у самцов и у самок исчезает от введения тестостерона (Tabenauer). С другой стороны, Lacassagne и Raupaud указывают, что фолликулин, вводимый мышам самке, способствует сохранению х-зоны. Если это указание правильно, то почему собственный фолликулин мышам не предохраняет х-зону от инволюции и почему х-зона хорошо оформлена именно у инфантильных животных, когда собственного фолликулина еще нет?

В клетках андрогенной зоны человека обнаруживается такая же зернистость, окрашивающаяся понсо-фуксином, как в клетках коры надпочечника при адреногенитальном синдроме (Grollman). Однако, в х-зоне мышей такой зернистости нет. При вирилизме фуксинофильная зернистость содержится не только в клетках слоев, примыкающих к медуллярному слою надпочечника, но и во всех клетках кортикального слоя.

Так же разноречивы данные о влиянии коры надпочечника и кортикальных препаратов на половое развитие и половую функцию. Эпинефректомия беременных животных нередко прерывает беременность. Однако, вряд ли на основании этих данных можно говорить о специфической необходимости кортикального гормона для возникновения и нормального развития беременности. Аборт наступает, вероятно, вследствие тяжелой травмы, сопровождающей удаление надпочечников, вследствие общего плохого состояния эпинефректомированных животных. Указание на прекращение овуляции и на атрофию яичников у кошки после эпинефректомии (Friedgood), в чем Verzář усматривает доказательство необходимости надпочечникового гормона для овуляции, кажется сомнительным: как может атрофироваться яичник (процесс длительный) и как может прекратиться овуляция или сохраниться овуляция, когда кошка погибает в ближайшие дни и даже часы после удаления надпочечников? Для овуляции необходимы время и общее удовлетворительное состояние животного. Надпочечниковый гормон есть один из факторов общего состояния здоровья, но не гормон, обуславливающий овуляцию.

У животных, переживших эпинефректомию, картин не восстанавливает потерянных половых циклов. Schiller наблюдал повышение половой активности у 6 эпинефректомированных крыс самцов и у 15 эпинефректомированных крыс самок от адреналинизации.

Коре надпочечника свойственно некоторое маскулинизирующее влияние. Так, у свинок самки появляются некоторые мужские признаки от пересадки ей надпочечниковой коры. Для получения препарата, обладающего маскулинизирующим действием, кора надпочечника экстрагируется щелочным раствором и осаждается спиртом. На семенные пузырьки и на *prostate* кастрированных свинок такой препарат действует подобно тестикулярному препарату (Holder).

В условии эксперимента кора надпочечника может оказать известное маскулинизирующее влияние и на женских особей. Так, введение свинкам щелочного экстракта коры надпочечника вызывает у самок развитие вторичных половых мужских признаков (Holder). У крыс самок под влиянием кортикаль-

ной ткани сохраняются и развиваются остатки предстательной железы. У контрольных крыс остатки предстательной железы сохраняются в 11%. Если же с раннего возраста крысенышей кормить надпочечником, остатки эти обнаруживаются у 64,6% самок (Loewe, Marx, Rotschild, Voss, Bueresch). Длительное подкожное введение экстракта коры надпочечника вызывает у крыс самок атрофию матки и окружающей ее клетчатки (Müller). Продажные препараты кортикальной ткани, как pancortex, iliren, cortydin, задерживают половое развитие у крыс самок и тормозят начало эстральных циклов. У взрослых крыс эти препараты прекращают половые циклы и препятствуют эстрогенному влиянию пролана (Hoffmann).

В условиях длительной недостаточности интерреналовой ткани половые железы впадают в состояние атрофии. Особенно заметно атрофируется сперматогенный эпителий, так что в канальцах, в конце концов, сохраняются только сперматогонии и клетки Sertoli. Интерстициальная ткань в условиях надпочечниковой недостаточности атрофируется тоже, но меньше, чем эпителиальная (Waitz).

В коре надпочечника содержится вещество, близкое андростерону, стимулирующее рост петушьего гребня (Reichstein).

Маскулинизирующее влияние оказывает и гипофизарный кортикотропный гормон.

Однако, по данным Hoffmann'a, помимо маскулинизирующего препарата, из коры надпочечника можно получить препарат гонадотропного действия для самок, под влиянием которого яичники инфантильного животного увеличиваются вдвое, и фолликулы в них созревают прежде своего времени. Для получения гонадотропного препарата кора надпочечника быка тщательно отделяется от мозгового вещества, размельчается и оставляется на сутки в 2—3 объемах ацетона. Потом ацетон сливается. Оставшаяся ткань высушивается, растирается в порошок, экстрагируется при энергичном встряхивании 10 объемами воды. Активное вещество, перешедшее в воду, осаждается спиртом. Гонадотропное вещество данного препарата отлично от надпочечникового вещества, необходимо для жизни. При применении его вместе с проланом, помимо увеличения размера яичника и ускоренного созревания фолликулов, энергично идет лютеинизация. В противоположность данному специально гонадотропному препарату, продажные препараты коры надпочечника—pancortex, iliren, cortydin, как и препарат, приготовленный по способу Swingle'я и Pfiffner'a, не только не оказывают гонадотропного действия, но тормозят половые циклы у самок крыс. Эти препараты препятствуют также стимуляции половых желез у молодых собак проланом (Hoffmann). Экстракт Swingle'я и Pfiffner'a

не вызывает у крыс преждевременного полового созревания (Gaunt, Connon, Grollman, Howard, Cleghorn). Испытание гонадотропности кортигена Richter'a дало противоречивый результат: ускорение полового созревания в руках одних исследователей (Maliavacca), торможение полового созревания в руках других исследователей (Siegert, Hartmann, Browell, Loockwood, Peritz) и никакой реакции со стороны половых желез в руках третьих исследователей (Eng, Neumann).

Гонадотропное вещество было обнаружено в коре надпочечника быка и лошади. Клячко получил гонадотропный препарат, вызывающий раскрытие влагалища, увеличение матки и яичников с ускорением созревания фолликулов у инфантильных крыс из коры надпочечника быка и свиньи. Из 1 кг коры надпочечника быка получают 7—26 крысиных единиц. Этот экстракт не имеет эстрогенности, т. е. не вызывает течки у кастрированных животных. Из 1 кг коры надпочечника человека извлекаются 22—1000 крысиных единиц гонадотропного гормона. В противоположность гормону из коры надпочечника животных, гонадотропный гормон из коры надпочечника человека обладает и лютеинизирующим действием. Под влиянием гонадотропного гормона из коры надпочечника человека яичник неполовозрелого животного проделывает все этапы преждевременного развития с ростом и созреванием фолликулов и с лютеинизацией.

„Для того, чтобы выяснить роль гипофиза в гонадотропности надпочечниковой коры был проведен ряд экспериментов с изучением гонадотропной деятельности гипофиза контрольных инфантильных крыс и подопытных крыс, у которых после введения экстракта наступало раннее половое созревание; однако, гонадотропная активность у животных обеих групп почти не отличалась одна от другой. Для окончательного решения вопроса о необходимости участия гипофиза в стимуляции полового аппарата, наступившей после введения экстракта коры надпочечников, были проведены эксперименты на гипофизэктомированных крысах: введение им экстракта коры надпочечника вызвало отчетливую стимуляцию полового аппарата у всех подопытных животных, выразившуюся в наступлении течки с увеличением матки и яичников, с появлением в последних единичных зрелых фолликулов. Из приведенных опытов очевидно, что экстракт коры надпочечников может вызвать стимуляцию полового аппарата и в отсутствии гипофиза“ (Клячко).

Надпочечниковый экстракт проявляет гонадотропность и по отношению к самцам, однако, более слабую, чем по отношению к самкам. Под влиянием глицериновой вытяжки препарата Swingle'я и Pfiffner'a у самцов половая железа увели-

чивается размером, сперматогенез усиливается. Pattenger и Simpson вводили эту вытяжку 9 крипторхичным детям, — половые железы у них спустились на место.

Вероятно, что в некоторых проявлениях между половыми гормонами и гормоном коры надпочечника существует сходство. Однако, замещение половых гормонов кортикальным и тем более замещение кортикального гормона половыми — невозможно.

Правда, имеются некоторые попытки такого замещения. Так, Rogoff и Stewart описывают собаку в состоянии ложной беременности, благополучно пережившую эпинефректомию в течение времени, пока существовало желтое тело. Burn продлял жизнь эпинефректомированным крысам до 12,5 дней введением прогестерона. Контрольные крысы, — эпинефректомированные и оставленные без введения прогестерона, — жили после операции в среднем 5—3 дня. Thorn и Engel введением прогестерона продляли жизнь эпинефректомированным собакам. Swingle, Thorn, Parkins, Taylor, Morell сохраняли жизнь эпинефректомированным кошкам в течение 13—150 дней введением гонадотропного гормона. Сначала названные авторы объясняли этот эффект замещением гормона коры надпочечника половыми гормонами, вырабатываемыми в избытке под стимулирующим влиянием гипофизарного препарата. Однако, это предположение не подтвердилось, так как гонадотропный гипофизарный препарат оказывал такое же влияние и на эпинефректомированных и кастрированных кошек, т. е. в условии невозможности избыточной продукции полового гормона.

Вывод из этих данных получается совершенно неожиданный: значит, кортикальный гормон может быть заменен и половыми гормонами и гипофизарным гормоном? Где же его специфичность и где необходимость для жизни коры надпочечника, как будто всеми признанная? Впрочем, проверка этих данных теми же авторами на собаках показала совершенно невозможность такого замещения. Невозможность замены кортикального гормона прогестероном и никакими другими половыми гормонами показали и Waterman и Dandy.

Состояние коры надпочечника изменяется в зависимости от половых циклов. Так, известно увеличение размера коры надпочечника собаки во время эстрального состояния и особенно во время беременности (Backer). Увеличение коры надпочечника при беременности осуществляется главным образом за счет увеличения размера клеток фасцикулярной зоны и сопровождается накоплением в этих клетках липоидов (Boissezon). Усиление секреции коры надпочечника при беременности было описано Богомольцем еще в 1909 г. Усиление секреторной

активности при беременности не ограничивается одной интерреналовой тканью, но наблюдается и в других железах внутренней секреции. Во время беременности в организме образуется какое-то вещество, выделяемое с мочой, отличное от пролана, вызывающее увеличение размера ретикулярной зоны надпочечниковой коры (Klein, Tsing). Lang и Zukermann при помощи ежедневного введения эстрона восстанавливали у кастрированных обезьян периодические нормальные кровотечения. При этом в коре надпочечника возникали периодические морфологические изменения, соответствующие изменениям во время натуральных половых циклов. Из этих данных названные авторы делают странный вывод: причина периодических менструальных кровотечений у обезьян — ритмическая деятельность коры надпочечника. Почему?

Еще более странен вывод Verzar'a, который написал по этому поводу: „это исследование показывает, что надпочечник есть место нормальной продукции полового гормона“. Почему?

Эти исследования в лучшем случае показывают вовсе не нормальную выработку полового гормона корой надпочечника, но зависимость состояния коры надпочечника от физиологических половых циклов. В качестве демонстрации этой зависимости можно привести микроскопическое исследование надпочечников серебристо-черных лисиц, произведенное в различные периоды эстрального цикла. „В конце периода anestrus и в начальной стадии proestrus (примерно, сентябрь—декабрь) в яичнике лисиц заканчивается процесс атрофирования старых желтых тел и начинается рост везикулярных фолликулов. Кортиковое вещество надпочечника в это время ясно разграничивается на три периферических участка: наружный слой, zona glomerulosa, сравнительно бедный липоидами; средний слой—zona fasciculata, более развитой и богатый липоидами; внутренний слой—zona reticularis, в котором количество липоидов по направлению к центру постепенно уменьшается. В конце proestrus и в стадии oestrus (январь—март) в половых железах происходят созревание и лютеинизация фолликул. Клетки паренхимы коркового вещества надпочечниковых желез гипертрофируются, и количество липоидов в них значительно повышается. В послеэстральный период, а также в начале беременности в яичниках лисиц сформированы желтые тела. В корковом веществе надпочечника наблюдаются гипертрофия и гиперплазия клеток паренхимы и усиленное отделение липоидов, так что почти вся кора занята ими, и границы между отдельными клетками стираются“ (Соловей).

Под влиянием фолликулина, вводимого крысам, ретикулярная зона коры надпочечника увеличивается в размере (Botella).

На основании клинического наблюдения вирилизма у девочек и женщин, на основании случаев феминизации мужчин, случаев преждевременного созревания с сохранением черт своего пола, Клячко пишет: „Столь разная клиническая картина, наблюдающаяся у больных с опухолью коры надпочечника заставляет предположить, что в коре надпочечника происходят весьма сложные физико-химические и биохимические процессы, приводящие к появлению различных веществ, возможно, образующихся также при физиологических условиях, но в весьма незначительных количествах. Действительно, в моче больных женщин с клинической картиной вирилизма при наличии опухоли надпочечника были обнаружены вещества, сходные по биологическому действию с мужским половым гормоном, а в моче мужчин с клинической картиной феминизма — вещества, обладающие эстрогенным действием. Содержание последних в моче после удаления опухоли резко снизилось. Таким образом напрашивается предположение о выработке андрогенных и эстрогенных веществ в коре надпочечника, что является вполне вероятным, если учесть химическую близость кортикальных гормонов надпочечника (кортикостерон, дезоксикортикостерон) с половыми гормонами. Возможно, что при синтезе или распаде кортикального гормона в условиях патологически измененного обмена образуются в большом количестве вещества, сходные по действию с половыми гормонами; последние же, как известно из экспериментальных данных, при введении их животным другого пола вызывают явления гетеросексуальности. Следует отметить также тесную биологическую близость, существующую между кортикальным гормоном и половыми гормонами, например, согласно исследованию Салмона (1939), дезоксикортикостерон обладает эстрогенным действием. Приведенные нами данные позволяют предположить, что картина вирилизма при опухоли коры надпочечника зависит от образования в коре надпочечника веществ, обладающих андрогенным или эстрогенным действием. Возможно, что в случаях, где опухоль коры надпочечника не вызвала изменений полового аппарата, в ней образовались вещества, специфические для пола больного, или образование половых гормонов было недостаточно для возникновения соответствующих изменений в половом аппарате. Однако, происхождение кортикогенитального синдрома в ряде случаев, где опухоль привела к раннему половому созреванию у мальчиков или к стимуляции яичников у девочек, остается неясным, так как ни андрогенные, ни эстрогенные вещества не обладают подобным действием, а вызывают лишь развитие вторичных половых признаков без стимуляции половых желез. Эти случаи дают основание

предполагать, что опухоль коры надпочечников, наряду с вирилизирующим и феминизирующим действием, оказывает гонадотропный эффект".

О значении функции коры надпочечника для функции мозгового вещества надпочечника было уже упомянуто раньше, при рассмотрении теории роли коры в продукции адреналина.

После экстирпации гипофиза кора надпочечника приходит в атрофичное состояние. Атрофия надпочечниковой коры после гипофизэктомии описана у лягушек и крыс (Smith), кроликов (Kasunoki, Ikeda), собак (Houssay, Sammartino). У людей, умерших от недостаточности гипофиза, вскрытие обнаруживает атрофию надпочечниковой коры (Falta, Kraus, Simmonds, Bauer, Cushing). Все цитированные авторы морфологическое состояние коры надпочечника в условии гипофизарной недостаточности описывают приблизительно одинаково. Медуллярная часть страдает мало. Атрофия захватывает ретикулярную и фасцикулярную зоны. Гломерулярная зона в большинстве случаев сохраняет нормальный вид, иногда даже несколько гипертрофируется. В атрофированных эпителиальных клетках много сливающихся вакуол. У гипофизэктомированных мышей в первое время после операции клетки надпочечниковой коры подвергаются дегенерации и вакуолизации. Эпителий начинает окрашиваться основными красками. Липоиды сохраняются только в фасцикулярном слое. В дальнейшем кора надпочечника мыши приходит в состояние равномерной атрофии (Leblond, Nelson). Reis описал появление в надпочечнике гипофизэктомированного животного специальной суданфильной зоны, которая ликвидируется введением активных кортикотропных прегипофизарных препаратов.

Атрофия коры надпочечника у гипофизэктомированного животного не зависит от повреждения во время операции нейрогипофиза и серого бугра. При изолированном разрушении нейрогипофиза атрофии коры надпочечника не наступает (Houssay). Трансплантация железистой доли гипофиза (Smith), а также и введение прегипофизарных препаратов (Evans, Penharz, Meyer, Simpson) препятствуют развитию атрофии интерреналовой ткани у гипофизэктомированных животных.

В гипофизопривной атрофии коры надпочечника нет ничего специфического именно для интерреналовой ткани. Гипофиз с его ростовым гормоном оказывает трофическое влияние не только на кору надпочечника, но и на весь организм в целом, особенно на скелет и на соединительную ткань. Трофическое влияние гипофиза распространяется и на железы внутренней секреции, в том числе и на кору надпочечника.

Из гипофиза получен препарат, под влиянием которого кора надпочечника увеличивается размером, особенно за счет увеличения числа и размера клеток фасцикулярной и гломерулярной зон. Препарат этот был назван кортикотропным гормоном (Anselmino, Hoffmann). Здесь не место ни для дискуссии о целесообразности признания многочисленных „тропных“ гормонов, приписываемых гипофизу, ни для дискуссии о множественности или единстве гормона передней доли гипофиза. Однако, нужно сказать, что вряд ли гипофиз вырабатывает отдельный специфический гормон, направленный именно на поддержку и стимуляцию коры надпочечника. Скорее стимуляция надпочечника есть одно из выражений общего трофического или ростового влияния мозгового придатка. В доказательство такого взгляда можно привести влияние гонадотропного гипофизарного препарата, который при введении его инфантильным крысам в количестве 100—200 единиц вызывает, наряду с половым созреванием, увеличение надпочечника с исчезновением липоидных включений из ретикулярной зоны (Gradinesco, Copelman, Bann, Sardou).

Ростовый гормон гипофиза, или тот самый гипофизарный препарат, который препятствует атрофии надпочечниковой коры у гипофизэктомированных животных, вызывает гипертрофию интерреналовой ткани. Впервые это было описано Evans'ом в его опытах с искусственным гиперпитуитарным гигантизмом у крыс. У собак, у которых под влиянием гипофизарных препаратов развивается состояние вроде акромегалии, в коре надпочечника нередко обнаруживаются аденоматозные разрастания (Teel, Benedict). Стимулятор надпочечниковой коры содержится во многих препаратах гипофиза — в гипофизарном пролане, вызывающем гипертрофию ретикулярной зоны (Paranicolau, Nürenberger), в специальном препарате адреностимулине, или кортикостимулине (Collip, Anselmino, Hoffmann), в ростовом экстракте. Длительное введение препарата гипофиза, обладающего меланофорным действием, вызывает увеличение веса надпочечника у кролика с среднего нормального веса в 9,4 мг на 100 г веса тела до среднего веса в 12,2 мг. Микроскопическое исследование такого надпочечника показывает гипертрофию кортикальной части (Gaes). Гипофизарные экстракты, вводимые кастрированным животным, вызывают увеличение надпочечниковой коры главным образом за счет гипертрофии фасцикулярной зоны, в меньшей мере за счет гипертрофии зоны гломерулярной. Ретикулярный слой в этих условиях остается без перемен. В фасцикулярном слое клетки выглядят светлыми, тонкозернистыми, сильно вакуолизированными. Размер их увеличен. Увеличено и число митотических фигур. Гломерулярная

зона заметно гиперемирована (Anselmino, Hoffmann). Под влиянием щелочного экстракта прегипофиза количество липоидных включений в надпочечниковой коре уменьшается. Липоиды выглядят более дробно распыленными (Houssay, Biasotti, Mazzocco, Samartino). Гипофизарный экстракт, обладающий гонадотропным действием, у инфантильных крыс вызывает увеличение веса надпочечника с нормальных 0,05—0,06 г до 0,07—0,12 с исчезновением липоидов из фасцикулярного слоя и с образованием мелких, компактно расположенных вакуол (Gradinesco).

Данные эксперимента о стимулирующем влиянии гипофиза на кору надпочечника подтверждены и данными клиники. Так же, как гипопитуитаризм в форме кахексии Simmonds'a сопровождается атрофией надпочечниковой коры, гиперпитуитаризм и диспитуитаризм сопровождаются гипертрофией всего надпочечника с клиническими проявлениями гиперсюренализма в виде гипертонии, гиперглобулии, гирсутизма и т. д.

По мнению Verzář'a, многие функции гипофиза осуществляются через посредство коры надпочечника. Так, Verzář цитирует данные о замедлении всасывания глюкозы (Phillips, Robb, Bennett, Russel) после гипофизэктомии и объясняет это замедление атрофическим состоянием надпочечниковой коры. Однако, атрофия коры развивается медленно, а всасывание глюкозы нарушается вскоре после гипофизэктомии. Невероятно, чтобы в отсутствии ростового гормона гипофиза надпочечниковая кора сразу приходила в состояние не деятельности. Отчего же гипофизэктомизированные животные не погибают от надпочечниковой недостаточности? В доказательство влияния гипофиза на жировой обмен через посредство коры надпочечника Verzář приводит данные Lang'a и Luckens'a, согласно которым ожирения печени у депанкреатизированных собак не бывает, если одновременно с поджелудочной железой удалить и надпочечники. Verzář считает, что ожирение печени при экспериментальном диабете есть результат влияния гипофиза, для осуществления которого необходимо участие коры надпочечника. Однако, не следует забывать, что для развития ожирения печени у депанкреатизированного животного необходимо не столько участие коры надпочечника, сколько время. Депанкреатизированные и эпинефректомированные животные погибают раньше, чем у них успеет развиваться ожирение печени. Дальше в доказательство влияния гипофиза на жировой обмен через посредство надпочечника Verzář пишет, что у эпинефректомированных животных гипофизарный препарат не вызывает кетонемии и начинает вызывать ее после введения кортикального гормона. Однако, если гипофиз действует через надпочечниковую

кору, вызывая ее к усиленной секреции, то каким образом влияние его может проявиться в условии введения эпинефректомированному животному кортикального препарата? Ведь коры надпочечника, которую гипофизарный гормон, согласно представлению Verzár'a, должен стимулировать, у эпинефректомированного животного нет. Странно, что автор не замечает этого противоречия и приводит столь неубедительные доказательства влияния гипофиза на обмен через посредство коры надпочечника, которая у эпинефректомированного животного отсутствует.

Кора надпочечника способствует накоплению жира (Reiss, Epstein, Gothe). Гипофизектомированное животное, как и эпинефректомированное, теряет большую часть своего жирового запаса. Но если при операции гипофизектомии остается часть железы, животное не только не худеет, но удваивает жировой запас. По трактовке Verzár'a, это объясняется энергичной регенерацией гипофиза из его остатка и особенно энергичной стимуляцией регенерирующим гипофизом надпочечниковой коры в ее функции, способствующей накоплению жира. Однако, и в этом Verzár'овском описании существуют некоторые странности. Средство для вызывания гиперфункции—частичная экстирпация железы? Вряд ли с этим можно согласиться. Как увязать с таким утверждением развитие диабета после парциального удаления поджелудочной железы? или успех хирургического лечения базедовизма?

По данным Рохлиной, Кригер и Соколовой, микроскопическое строение гипофиза эпинефректомированных животных имеет ясно выраженный патологический характер: „эозинофильные клетки сильно уменьшены, плазма их дегранулирована, большей частью гомогенна, иногда содержит очень крупные темные гранулы. Величина базофильных клеток тоже уменьшена, границы клеток плохо очерчены, плазма слабо окрашена, наблюдается ее дегрануляция и вакуолизация. Иногда, наоборот, плазма содержит грубую зернистость. Часто встречаются базофильные клетки с темными, сморщенными и пикнотическими ядрами. Соотношение разных типов клеток значительно меняется. У крыс, имевших добавочные надпочечники, также наблюдаются патологические изменения базофильных и других клеток в гипофизе, но выражены они значительно слабее. В контрольных сериях опытов (после аутотрансплантации надпочечников или инъекции кортина эпинефректомированным животным) дегенеративные изменения базофильных клеток не наблюдались. После эпинефректomie у крысы наблюдается в течение первых 4—8 дней возбуждение щитовидной железы, при этом тиреотропная функция гипофиза не повышается. После имплантации над-

почечников крысам наблюдается резкое торможение щитовидной железы, и одновременно имеет место повышение тиреотропной функции гипофиза. В связи с этим мы приходим к выводу, что кора надпочечника оказывает действие на щитовидную железу помимо гипофиза. Действие тиреотропного гормона на щитовидную железу проявляется значительно слабее, если животному предварительно производится имплантация коры надпочечника. Коровое вещество надпочечника оказывает большее влияние на микроскопическую структуру передней доли гипофиза. Удаление надпочечника сопровождается дегенерацией хромофильных и уменьшением коллоида базофильных клеток.

Судя по реакции щитовидной железы свинки на внутрибрюшинное введение гипофиза, тиреотропная сила гипофиза после эпинефректомии не меняется. Но после имплантации надпочечниковой коры тиреотропность гипофиза значительно возрастает. „Наблюдаются сильнейшее увеличение высоты фолликулярного эпителия, вакуолизация коллоида, спадение стенок фолликулов. Таким образом, гиперфункция и торможение щитовидной железы, которые описаны после имплантации коры надпочечника, развиваются не под влиянием понижения тиреотропной функции гипофиза, а, наоборот, можно предположить, что развивающееся после имплантации коры надпочечника торможение щитовидной железы вторично отражается на гипофизе, вызывая повышение его тиреотропной функции“. „Передняя доля гипофиза после инъекции кортина имеет нормальное строение, но количество клеток несколько меняется: число главных клеток увеличивается, эозинофильных — уменьшается. Число базофильных клеток остается в пределах нормы (8,2%), но некоторые из них (1,8%) имеют дегенеративный характер“ (Рохлина, Кригер, Соколова).

По данным Лисогора, число базофильных клеток в гипофизе крысы после пересадки коры надпочечника уменьшается. Базофильные клетки набухают, вакуолизируются. Ядро их становится эксцентричным и пикнотичным. Остальные клетки по виду не отличаются от нормальных.

После эпинефректомии развиваются некоторые изменения в состоянии и функции щитовидной железы. Так, у эпинефректомированной крысы щитовидная железа оказывается гипертрофированной. Она теряет значительную часть коллоида (Tsuji). Verzář пишет, что эпинефректомия вызывает усиление функции щитовидной железы. „Удаление надпочечников сопровождается в течение первых 4—8 дней возбуждением щитовидной железы, а потом ее дегенерацией“ (Рохлина). Однако, усиление функции щитовидной железы при надпочечниковой недостаточности противоречит данным той же Рохлиной

о состоянии щитовидной железы у крыс в парабиозе. При парабиозе нормальной крысы с эпинефректомированной щитовидной железой проявляет большую активность. Но парабиоз с нормальной крысой обеспечивает эпинефректомированной крысе некоторое количество надпочечникового гормона. Отчего же, если эпинефректомия усиливает функцию щитовидной железы, а кортикальные препараты угнетают ее, снабжение кортикальным гормоном эпинефректомированной крысы приводит ее щитовидную железу в состояние повышенной активности? На основании данных эпинефректомии и трансплантации должно было бы быть наоборот. Несмотря на это, Рохлина пишет, что „имплантация коры надпочечника подавляет, тормозит щитовидную железу вплоть до ее дегенерации и атрофии“.

Bastenie и Maus наблюдали некоторые признаки гиперсекреции щитовидной железы в виде пролиферации эпителия и рассасывания коллоида у свинки после эпинефректомии. У собаки эпинефректомия не вызывает изменения в состоянии щитовидной железы. Экстирпация щитовидной железы вызывает дегенеративные процессы в коре надпочечника. Однако, данные в этой области весьма разноречивы. Так, по данным Herring'a, тиреоидектомия вызывает уменьшение веса надпочечниковой коры, по данным Carlson'a, наоборот, увеличение веса ее в 2—3 раза. Zwemer считает, что тиреоидектомия может быть причиной гипертрофии, но не гиперфункции коры надпочечника. Кедровский и Бирюков описали дегенеративное состояние коры надпочечника после тиреоидектомии.

В руках Hoskins'a тиреоидектомия 18 поросят не вызвала никакого изменения в состоянии коры надпочечника.

Итак, все возможные варианты в качестве реакции на тиреоидектомию налицо: отсутствие изменения, гипертрофия, атрофия, дегенерация. Не имеют ли эти результаты случайного характера?

В некоторых проявлениях гормональное действие коры надпочечника и щитовидной железы противоположно. Тиреоидектомированные кошки дольше переживают эпинефректомию, чем нормальные. Так, эпинефректомия в два приема вызывает смерть у кошки в среднем через 53 часа после удаления второго надпочечника. Тиреоидектомия продляет средний срок выживания после эпинефректомии до 200 часов, максимальный — до 22 дней. Наоборот, введение тироксина в период между удалением первого и второго надпочечников сокращает средний срок переживания до 18 часов (Рохлина). Тиреоидизация усиливает обезвоживание и потерю солей у эпинефректомированного животного. Вероятно, в этом влиянии кроется причина или одна из причин ускорения гибели эпинефректомированного животного в условиях тиреоидизации. Один из препа-

ратов коры надпочечника — кортидин препятствует потере воды при гипертиреозидизации (Oehme). Кормление надпочечниковой корой задерживает потерю веса, вызванную тиреоидизацией (Shinobe, Cameron, Thaddea). Наоборот, обмен, угнетенный вследствие тиреоидектомии, от кортина усиливается (Webster, Swingle, Pfiffner). Приведя несколько довольно противоречивых данных о взаимоотношении реакции на гормон щитовидной железы и на гормон коры надпочечника, Verzar резюмирует эти данные (приводя их без всякой критики и подчеркивания) так: „Как будто столь запутанные отношения между передней долей гипофиза, щитовидной железой и гипертрофией коры надпочечника можно, с моей точки зрения, понять так: всякое повышение обмена повышает потребность в кортине. Поэтому кора надпочечника гипертрофируется компенсаторно после экстирпации второго надпочечника, поэтому она функционально увеличивается при мышечной работе, при недостатке кислорода и витамина В. Так же действует повышение обмена от дачи тироксина и от стимуляции инкреции щитовидной железы тиреотропным гормоном. Действие не прямо, но идет через повышение обмена. Раздражитель для этой гипертрофии — продукт обмена“.

Однако, даже из немногих приведенных данных об изменениях состояния коры надпочечника в зависимости от различных состояний щитовидной железы и об изменениях состояния щитовидной железы в зависимости от состояния коры надпочечника видно, что эти данные совершенно не укладываются в рамки, предлагаемые Verzar'ом. Существуют ли закономерные изменения в коре надпочечника и в щитовидной железе, или описываемые изменения имеют характер случайный, характер совпадения, или они развиваются независимо от тех воздействий, которым они приписываются?

На основании гиперпластической реакции щитовидной железы, наблюдаемой после эпинефректомии, может создаться впечатление об антагонистическом взаимоотношении между надпочечником и щитовидной железой. Однако, такое заключение об антагонизме было бы поверхностным и неосторожным. Действительно, в ряде проявлений функция коры надпочечника с ее гормоном, способствующим анаболической фазе обмена, и функция щитовидной железы с ее стимуляцией катаболической, окислительной фазы обмена противоположны. Но противоположность действия никак нельзя считать антагонизмом. Скорее всего оба гормона действуют независимо один от другого. Действительно, изменение состояния одной железы влечет за собой изменение состояния другой. Но это действие далеко не избирательно. Изменение состояния коры надпочечника значительно сильнее отражается на функции мышц, печени, нервной системы, чем на функции щитовидной

железы. И, наоборот, изменение состояния щитовидной железы значительно сильнее отражается на состоянии и функции соединительной ткани, нервной системы, той же печени, чем на состоянии надпочечника. Явления надпочечниковой недостаточности совсем не похожи на гипертиреозидизм, и явления микседемы совсем не похожи на гиперсюррениализм. Поэтому говорить об антагонизме между интерреналовой тканью и щитовидной железой нет никакого основания, как нет никакого основания говорить об антагонизме, например, между интерреналовой тканью и инсулярным аппаратом поджелудочной железы с их химически разными гормонами, с разными точками приложения и с разными и независимыми механизмами действия.

Взаимоотношение надпочечника с **зобной железой** известно очень мало, если вообще оно существует. Leyton приводит 4 клинических случая гипертрофии интерреналовой ткани у больных с злокачественной опухолью зобной железы. Испытывая влияние экстирпации зобной железы на кроликов, Tislowitz и Chodkowski отмечают прирост веса всего животного и как будто увеличение размера надпочечниковой коры.

Так же неопределенно стоит вопрос о влиянии интерреналовой ткани на зобную железу. У молодых крыс при кормлении смесью надпочечника, половой мужской железы и яичника зобная железа весит меньше, чем у крыс того же возраста на обычном крысином рационе (Kiyonari). У кроликов и крыс в возрасте 6—9 недель адреналовые и кортикальные экстракты способствуют инволюции зобной железы (Carrière, Morel, Ginesta). Эти данные согласуются с наблюдением Marine'a и Jaffe, которые описали увеличение зобной железы у молодых крыс и регенерацию ее у взрослых крыс, переживших эпинефректомию.

5. Интерреналовая ткань и обмен веществ. Общий обмен. При описании состояния животного после удаления обоих надпочечников было упомянуто, что эпинефректомированное животное, пока оно сохраняет способность передвигаться, ищет теплого места. Rende пишет, что эпинефректомированное животное старается подойти поближе к огню. Одна из причин этой чувствительности эпинефректомированного животного к холоду заключается в постоянно развивающейся при острой надпочечниковой недостаточности гипотермии. Общий обмен в соответствии с гипотермией понижается. Так, у эпинефректомированной крысы основной обмен понижается на 25% (Beck, Carr). Общий обмен после эпинефректомии настолько подавлен, что усиления поглощения кислорода не удается вызвать ни охлаждением животного, ни мышечной работой, ни введением веществ, которые у здорового животного

вызывают лихорадочную реакцию. Во время мышечной работы, при которой у нормального животного газообмен усиливается и газовый коэффициент повышается, у эпинефректомированного животного повышение газообмена ничтожно, повышения газового коэффициента почти нет.

Неорганический обмен. Одно из постоянных проявлений острой надпочечниковой недостаточности есть нарушение **водного** обмена, выражающееся сгущением крови вследствие потери кровью воды. Различные методы определения массы циркулирующей крови — проба с концентрацией введенной в кровь красной конго, определение массы эритроцитов и концентрации гемоглобина, метод обескровливания — согласно показали уменьшение массы циркулирующей крови главным образом за счет уменьшения количества плазмы. Жидкая часть крови уходит из сосудов. В этом одна из причин понижения артериального давления у эпинефректомированных животных. Однако, эту причину нельзя считать единственной. Не должно забывать, что при двусторонней эпинефректомии животное теряет и кортикальное вещество и мозговое вещество с его гормоном, действующим на тонус сократительных элементов, с его сильным регулятором кровяного давления и сосудистого тонуса — адреналином. Поэтому весьма вероятно, что гипотония, характерная для надпочечниковой недостаточности, помимо уменьшения количества жидкой части крови, есть и действительная гипотония — следствие расслабления тонуса артерий.

Гипотония и уменьшение массы циркулирующей крови — ранние симптомы надпочечниковой недостаточности, наступающие нередко раньше развития адинамии. Масса крови уменьшается на 13—56%, в среднем на 33%. Vars, Swingle и Parkins введением больших доз кортина возвращали массу крови у эпинефректомированных животных к норме. Соответственно потере плазмы, содержание воды в крови уменьшается (Britton, Silvette, Harrop). Число эритроцитов и лейкоцитов увеличивается. Так, у собаки после эпинефректомии гиперглобулия достигает 14 миллионов эритроцитов (Correy, Gradinesco, Pico-Estrada, Rogoff, Stewart, Viale, Bruno, Ohguri, Thaddea). Увеличивается вязкость крови (Delofeu, Rogoff, Stewart, Bruno, Viale). Повышается содержание фибриногена и глобулина. Особенно значительны уменьшение массы крови и понижение артериального давления в условиях кровопотери. У нормальной собаки можно осторожно выпустить 40—50 см³ крови на 1 кг веса, т. е. около половины крови. В течение суток кровяное давление восстанавливается до нормы. У эпинефректомированных животных кровопускание даже значительно меньшее вызывает длительное и глубокое падение давления и длительное, не компенсируемое уменьшение массы циркулиру-

ющей крови. По данным Swingle'я, введение кортина в таких условиях приводит артериальное давление к норме в течение суток или двух суток.

Флидербаум на основании опытов на собаках пришел к выводу о первичном и смертельном нарушении водного обмена при острой недостаточности надпочечника. „Водный синдром выступает на первый план тогда, когда еще нет расстройства остальных звеньев обмена. Этими расстройствами в моих опытах в хронологическом порядке являлись протеолиз тканей (кожи) и крови, повышение в крови и в коже небелкового азота, особенно мочевины (в меньшей степени азота аминокислот и полипептидов), потеря хлора тканями, понос и рвота, распад в крови и в коже сахара связанного (гликогена) и свободного (глюкозы), повышение уровня калия в крови, понижение кальция и, наконец, щелочного резерва. Уменьшенная гидрофильность крови является результатом понижения уровня альбуминов в плазме крови и повышения глобулинов и холестерина“. „Кортин увеличивает гидрофильность крови“. „Положительный результат лечения лишний раз доказывает, что расстройство круговорота крови является как бы первым звеном в синдроме клинической и экспериментальной гипокортинемии. Одновременно с улучшением общего клинического состояния исчезают изменения химизма крови. Исчезают рвота и понос, тахипное, потение, чувство слабости, восстанавливается работоспособность, артериальное давление возвращается к исходному“. „В крови понижается уровень небелкового азота и мочевины, увеличивается процент альбуминов, растет количество воды, циркулирующей с плазмой и гидрофильность крови, снижается внепочечная потеря воды, увеличивается диурез, уравнивается водный баланс, химический состав крови приближается к нормальному“ (Флидербаум).

Судьба воды, ушедшей из крови эпинефректомированного животного, непонятна. Потери воды почками, что могло бы объяснить обезвоживание крови, нет. Усиление диуреза, правда, отмечается некоторыми авторами. Так, Uyldert наблюдал у эпинефректомированной собаки повышение диуреза и отрицательный водный баланс. У кошек и крыс после эпинефректомии выделение воды почками меняется непостоянно и как будто без связи со степенью сгущения крови. Часто диурез после эпинефректомии не только не усиливается, но наоборот, ограничивается. Диарея после эпинефректомии бывает нередко не в такой степени, чтобы потерей воды кишечником можно было бы объяснить сгущение крови. Усиленного выделения воды кожей тоже нет. Thaddea объясняет сгущение крови переходом воды из крови в ткани.

Названный автор приводит такие данные об изменении содержания воды, вызванном эпинефректимией: при уменьшении содержания воды в крови с $85,5\%$ до $79,8\%$ количество воды увеличивается в печени с $74,5\%$ до $78,8\%$, в скелетной мышце с $77,3\%$ до $82,7\%$. Однако, большинство исследователей показывает, что содержание воды в тканях после эпинефректимии тоже уменьшается. Таким образом, вопрос о судьбе потерянной организмом воды, как и вопрос о механизме этой потери, остается нерешенным. Вода могла бы устремляться из крови в ткани, если бы была повышена гидрофилия тканевых коллоидов. Однако, кусочки печени (Thaddea) и мышцы (Monaumi), взятые от эпинефректомированного животного, набухают меньше, чем кусочки печени и мышцы, взятые от животного нормального. Verzáar наблюдал ускорение рассасывания физиологического раствора, введенного под кожу. (Между прочим, Verzáar называет это испытание пробой MacClure'a и Aldrich'a, хотя в пробе MacClure'a и Aldrich'a солевой раствор вводится не под кожу, а в кожу.) У нормального животного солевой раствор из-под кожи всасывается в течение 13 минут, у эпинефректомированного — в течение 7 минут, у эпинефректомированного после введения кортина — в течение 12 минут. Объяснение, даваемое Verzáar'ом ускорению рассасывания солевого раствора, введенного под кожу, неудовлетворительно. По мнению Verzáar'a, возможная причина ускорения рассасывания — сгущение крови: капиллярная густая кровь быстро всасывает из раствора, введенного под кожу, хлористый натрий, жидкость под кожей становится гипотоничной и поэтому быстро переходит в кровь. Однако, густая капиллярная кровь должна бы, согласно общепринятым представлениям об осмотическом равновесии, всасывать из солевого раствора, введенного под кожу, не поваренную соль, а именно воду, т. е. благодаря сгущению крови, раствор, введенный под кожу, вряд ли может стать гипотоничным. Verzáar считает, что изменения водного обмена при надпочечниковой недостаточности заключаются в следующем: перемещение воды, вызывающее сгущение крови; масса крови и количество плазмы уменьшены. Причина перемещения воды заключается ни в нарушении обмена натрия и калия, ни в изменении функции почек. Важно, что количество воды в тканях увеличивается, способность к быстрой отдаче воды в случае сгущения и к быстрому захвату воды в случае разжижения крови потеряна. Это свидетельствует о глубоком нарушении клеточного обмена. Странно, что на той же странице Verzáar пишет, что изменение клеточного обмена, возможно, не играет роли, что все дело в сгущении крови. Утверждение о скоплении воды в тканях эпинефректомиро-

ванных животных не соответствует действительности. Большинство тканей обедняется водой так же, как и кровь (Медведева, Ренау). Осмотическая депрессия тканей после эпинефректомии увеличивается (Margitay-Recht, Rinder), т. е. ткань становится гипертоничной по сравнению с нормой. Это тоже свидетельствует о недостатке в тканях воды. Однако, увеличение общей концентрации в тканях при острой надпочечниковой недостаточности не превышает увеличения ее при уремии, при водном голодании, при обезвоживании, вызванном непроходимостью привратника. Повышение общей концентрации остается в пределах, совместимых с жизнью. Поэтому Margitay-Recht считает, что смерть от недостаточности надпочечников нельзя объяснить нарушением осморегуляции.

Потеря способности тканей к отдаче воды, т. е. прочное связывание воды тоже невероятно, так как гидрофилия большинства тканей после эпинефректомии уменьшается еще более значительно, чем содержание в них воды (Медведева).

Нарушение водного обмена при надпочечниковой недостаточности не ограничивается только потерей воды и понижением гидрофилии тканевых коллоидов. Эпинефректомированное животное гораздо хуже справляется с искусственным вмешательством в водный обмен. Раньше было уже упомянуто о плохой компенсации потери крови. Так же плохо эпинефректомированное животное справляется с введением большого избытка воды. Если здоровой собаке ввести зондом в желудок воду в количестве 25 см^3 на кило ее веса, развиваются симптомы так называемого водного отравления вследствие значительного разжижения крови. Однако, в норме симптомы водного отравления быстро проходят, и избыток воды выводится почками. У эпинефректомированного животного от такой нагрузки судороги наступают раньше, и разжижение крови достигает высшей степени. Часто эпинефректомированное животное от такого вмешательства погибает. Его иногда удается спасти введением большого количества поваренной соли.

Очень тяжело эпинефректомированное животное переносит перемещение воды, вызванное энтеральным или парентеральным введением концентрированного раствора сахара. Введение в желудок крысы 5 см^3 50% раствора глюкозы, фруктозы, галактозы или ксилозы вызывает быструю трансудацию в кишечник. В руках Verzár'a и Lastz'a из 100 эпинефректомированных крыс энтеральное введение сахара выдержали только 5 крыс. Остальные погибли от диарреи в течение 3—6 часов.

Значительную трансудацию с потерей кровью воды и соли вызывает введение сахарного раствора и в брюшную полость. Тяжелые явления развиваются особенно быстро,

если выпускать транссудат из брюшной полости. Интраперитонеальное введение сахарного раствора приводит эпинефректомированную собаку в состояние тяжелого шока. Из шока ее удается вывести введением кортина или концентрированного раствора хлористого натрия. Swingle и Pfiffner показали, что собаку можно вывести из шока и поднять у нее артериальное давление введением кортикальных препаратов без выравнивания концентрации натрия и хлора в крови, т. е. причина шока заключается не столько в потере хлора и натрия, сколько именно в перемещении и потере воды.

Характерно, что в случаях аддисонизма, который многие и до сих пор отождествляют с подострой или хронической гормональной недостаточностью надпочечника, водно-солевое лечение вне аддисоновых кризов не имеет никакого успеха (Harrop). Сгущение крови с повышением вязкости наблюдается у аддисоников только в самом тяжелом периоде заболевания. Как правило, хронический аддисонизм идет на фоне анемии с уменьшением числа эритроцитов и концентрации гемоглобина (Thaddea, Albers).

Вода никогда не фигурирует в организме в виде чистой воды—всегда в виде солевых растворов. Поэтому понятно, что всякое нарушение водного обмена всегда в той или иной степени связано с нарушением обмена солей. Также связано нарушение водного обмена с нарушением солевого обмена и при недостаточности надпочечников. Это нарушение касается главным образом обмена натрия, хлора и калия. Нарушение обмена других неорганических компонентов значительно менее постоянно. Оно менее выражено. Оно не имеет непосредственного отношения к изменению обмена воды.

Loeb считает первичной в нарушении водно-солевого обмена при недостаточности коры надпочечника потерю организмом натрия. Согласно этому воззрению, постоянная при надпочечниковой недостаточности гипохлоремия наступает вследствие увлечения хлора вместе с натрием. Гиперкалиемия наступает как попытка компенсации потери натрия, направленная на выравнивание осмотического давления.

Harrop первичным считает нарушение водного обмена, в результате которого наступает перемещение электролитов. Некоторые авторы первичным считают нарушение обмена калия. Однако, вряд ли стоит ломать голову над вопросом, что является первичным: нарушение ли обмена воды, или изменение обмена электролитов, так как никогда соли в жидких средах организма и в клетках его не фигурируют без воды, и никогда вода не фигурирует без солей. Эти два направления обмена слиты. Для недостаточности над-

почечников характерны уменьшение содержания воды, натрия и хлора и увеличение содержания калия. Отрицательный баланс натрия есть постоянное проявление надпочечниковой недостаточности в эксперименте и в клинике (Loeb, Harrop). Эпинефректомия вызывает понижение содержания натрия в крови с нормальных 360 мг⁰/₀ до 250 мг⁰/₀. Эта потеря натрия имеет определенное значение в развитии тяжелого состояния животного после удаления надпочечников. Снабжением натрием можно улучшить состояние эпинефректомированного животного и продлить ему жизнь (Swingle, Vars, Parkins, Pfiffner). Хорошо действует на эпинефректомированное животное и натрий, введенный энтерально (Marine, Bauman, Corey). Некоторые исследователи считают даже, что введением натриевых солей—хлористой, углекислой, лимоннокислой—можно сохранить эпинефректомированное животное живым неопределенно долго (Kendall, Allers, 1935, Harrop 1936). Rubin и Krick поили эпинефректомированных животных соевым раствором, содержащим 0,329% хлористого кальция, 0,015% хлористого магния, 0,7% хлористого натрия и 0,035% хлористого калия. Этот раствор выводит животное из тяжелого состояния и довольно долго сохраняет его в удовлетворительном состоянии.

Кортин способствует ретенции натрия нормальным организмом. Так, у здоровых людей от введения 80 кошачьих единиц кортина выделение натрия ограничивается (Thorn). Кортикальный экстракт в влиянии на обмен натрия может быть заменен искусственным дезоксикортикостероном или его уксуснокислым эфиром. Дезоксикортикостерон-ацетат у нормальной и у эпинефректомированной собаки вызывает ретенцию натрия и хлора и усиление выделения калия, как активный препарат коры (Thorn, Engl, Eisenberg). У детей от введения кортина содержание натрия в крови увеличивается. Оно увеличивается и у кролика, на основании чего эта реакция была предложена для стандартизации кортикальных препаратов (Török, Neufeld).

Уменьшение содержания натрия в крови после эпинефректомии, потеря и усиленное выделение натрия при надпочечниковой недостаточности, благоприятное влияние введения солей натрия привели многих исследователей к выводу, что нарушение обмена натрия занимает центральное место в картине надпочечниковой недостаточности, что физиологическое значение коры надпочечника заключается в регуляции обмена натрия. Однако, хотя нарушение обмена натрия весьма характерно для надпочечниковой недостаточности, не следует переоценивать его значение. Изменения содержания натрия и хлора в крови и тканях после эпинефректомии наступают

позже и не достигают такой степени, как после депанкреатизации или после нефректомии (Britton, Silvette). Не все виды животных после эпинефректомии теряют натрий. Так, *Didelphys virginata* после эпинефректомии живет в течение 6--8 дней, причем концентрация натрия в крови у него оказывается на 8--10% выше, чем у нормального животного. *Acromis monas* погибает после эпинефректомии при концентрации натрия в крови несколько высшей, чем до эпинефректомии. У собаки эпинефректомия вызывает потерю натрия не настолько значительную, чтобы эта потеря привела животное в тяжелое состояние. Иногда у эпинефректомированных животных, еще пребывающих в удовлетворительном состоянии, и у животных, погибающих от надпочечниковой недостаточности, количество натрия в крови оказывается одинаковым. Введение кортина улучшает состояние эпинефректомированного животного иногда без повышения содержания натрия в крови. У нормального животного путем провокации трансудации в брюшную полость можно вызвать обеднение натрием такое же, какое бывает после эпинефректомии, без явлений надпочечниковой недостаточности. Таким образом, нарушение обмена натрия в виде потери его характерно для надпочечниковой недостаточности, но вряд ли оно занимает центральное место в развитии тяжелой картины гипосюррениализма.

Вместе с натрием организм при надпочечниковой недостаточности теряет хлор. Гипохлоремия—частый, хотя и не постоянный симптом надпочечниковой недостаточности у собак. Механизм гипохлоремии также не совсем понятен, как и механизм потери кровью воды. Гипохлоремии нельзя объяснить гиперазотемией, так как последняя после эпинефректомии обыкновенно наступает раньше, чем гипохлоремия. Да и вообще эти состояния—гипохлоремия и гиперазотемия—совсем не так непосредственно связаны одно с другим, как это часто описывают, во всяком случае, вряд ли они связаны причинно. Сравнительное определение концентрации хлоридов и небелкового азота при экспериментальной непроходимости кишок, у животных с экстирпированными почками и у животных, отравленных солями урана, показало, что возможны случаи гиперазотемии без гипохлоремии и случаи гипохлоремии без гиперазотемии (Медведева).

Schäfer, описывая гипохлоремии у эпинефректомированных животных, пишет, что она зависит от усиленного выделения хлора почками и наблюдается также в случаях положительного баланса хлора. Однако, одно усиленное выделение хлора без перехода хлора в какие-то неизвестные депо при положительном балансе хлора, понятно, не может вызвать гипохлоремии. Скорее надо искать хлора, исчезнувшего

из крови, в тканях. Саһане нашел избыток хлора в мышцах и в мозге крыс, живших после эпинефректомии 1—8 дней.

Engel приписывает большое значение повреждению коры надпочечника в развитии гипохлоремии при диабетической коме, когда больной оказывается нередко рефракторным к инсулину и погибает, несмотря на введение большого количества инсулина и соли. В прекоматозном состоянии содержание хлора в моче редко превышает 0,2%. Правда, в прекоматозном состоянии большие количества хлора теряются с желудочным соком. Однако, гипохлоремия и гипохлорурия наступают и без рвоты. В симптомах диабетической комы и криза при надпочечниковой недостаточности отмечаются некоторые общие черты. Так, период перед комой и перед кризом характеризуется адинамией, гипотонией, гипохлоремией, гиперлипоидемией, болью в эпигастрии и в спине, быстрой потерей веса. В обоих случаях состояние улучшается от введения хлористого и двууглекислого натрия. У одного диабетика, погибшего в коме, в надпочечниковой коре были обнаружены накопление гемосидерина и значительная потеря липоидов (Engel). У одного диабетика, погибшего в коме, надпочечник оказался центрально размягченным (Falta). Однако, такие случаи скорее представляют собой случаи осложненного диабета, так как по своей физиологической деятельности кора надпочечника и панкреатическая инсулярная ткань не влияют непосредственно одна на другую.

Так же, как характерно для надпочечниковой недостаточности обеднение организма натрием, хлором и водой, характерна и ретенция в организме калия. У кошки после удаления обоих надпочечников наступает положительный баланс калия (Zweiner, Sullivan). Содержание калия в крови после удаления надпочечников увеличивается (Loeb, Hastings, Compèle, Atchley, Leuland, Benedict). Удаление одного надпочечника вызывает временное и непостоянное повышение концентрации калия, удаление обоих надпочечников — постоянную гиперкалиемию с превышением нормального уровня калия почти в 10 раз (Urechia, Benetato, Retzeanu). Эпинефректомия вызывает гиперкалиемию у крысы. Если животное выживает, то в течение 60 дней гиперкалиемия спонтанно исчезает. Она ликвидируется введением кортикального экстракта (Marenzie).

Содержание калия в тканях после эпинефректомии тоже меняется. Так, у лягушек после экстирпации надпочечников содержание калия в почке, в мышце, в селезенке, в сердце и в печени уменьшается, в головном мозге увеличивается. Возможно, что в уменьшении количества калия в мышцах кроется одна из причин астении при недостаточности надпо-

чечников: потеря мышцей калия всегда сопровождается уменьшением возбудимости (Urechia, Benetato, Retzeanu). Другая серия опытов тех же авторов, подтверждая уменьшение содержания калия в тканях, особенно в мышцах и в сердце эпинефректомированной лягушки, показала уменьшение содержания калия и в головном мозге. У эпинефректомированной крысы содержание калия значительно уменьшается в печени и в сердце, но не меняется в мышце (Marenzie). У жабы *bufo arenarum* содержание калия после эпинефректомии в печени и в сердце увеличивается, в мышце несколько уменьшается (Marenzie, Fustionini). Таким образом, из приведенных данных видно, что для надпочечниковой недостаточности характерны повышение концентрации калия в крови и ретенция калия, или положительный баланс калия. Что же касается изменения содержания калия в органах, данные разноречивы не только у отдельных авторов, но и у одних и тех же исследователей в опытах, проведенных на разных животных.

Подобно упомянутой плохой толерантности эпинефректомированных животных ко многим отравляющим веществам, толерантность их к калию тоже оказывается пониженной. Нормальному животному можно ввести в брюшную полость на кило веса 400 мг калия без явлений интоксикации. Калий всасывается из брюшной полости. Поэтому возникает гиперкалиемия, которая, однако, носит совершенно временный характер, так как через три часа после интраперитонеального введения калия калиемия возвращается к исходному уровню. У эпинефректомированных животных от интраперитонеального введения 150 мг калия на кило веса наступает длительная гиперкалиемия. Введение 200—250 мг хлористого калия, которое у нормального животного даже гиперкалиемии не вызывает, убивает эпинефректомированное животное. Введенное 200 мг хлористого калия на кило веса, которое нормальным животным переносится без всяких неприятностей, у эпинефректомированного животного вызывает тяжелый, часто смертельный шок. Калий, введенный в кровь у эпинефректомированного животного, в противоположность нормальному животному, из крови долго не уходит. По данным Zwemer'a и Fruszkowsk'ого, введение эпинефректомированным животным кортина уменьшает чувствительность их к калию. Введение калия отягчает симптомы надпочечниковой недостаточности у эпинефректомированного животного.

Итак, по отношению к неорганическому обмену можно сказать, что для недостаточности надпочечников характерны:

1. Потеря воды, обезвоживание крови и тканей с потерей гидрофилии тканевыми коллоидами.

2. Отрицательный баланс натрия с потерей натрия кровью.
3. Отрицательный баланс хлора с гипохлоремией.
4. Положительный баланс калия с гиперкалиемией.

Verzár приписывает нарушению обмена калия ведущее значение в развитии картины надпочечниковой недостаточности. Однако, скорее это—явление вторичное, связанное с нарушением баланса натрия.

Попытки создать на основе приведенных данных о нарушении водно-солевого обмена при недостаточности надпочечников теорию физиологического значения интерреналовой ткани не удалось. Трактовка наблюдаемых явлений настолько не одинакова у отдельных авторов, что в общую теорию она не укладывается.

Нарушение обмена воды и солей натолкнуло внимание исследователей на идею о возможности недостаточности почек у эпинефректомированных животных (Harrop) и на регулирующее влияние кортикального гормона на почку (Kendall). Однако, дальше Kendall отказался от ренального происхождения потери воды, так как обезвоживание наступает и без усиления диуреза и при ограничении диуреза. Наоборот, нередко, усиление диуреза у эпинефректомированных собак и крыс наступает от введения кортина (Swingle, Pfiffner). Это усиление диуреза под влиянием активных препаратов коры надпочечника вполне согласуется с предположением Богомольца о потере воды при острой недостаточности надпочечников кишечником: под влиянием активных препаратов прекращается транссудация в кишки, и вода из кишок всасывается обратно. После удаления почек крыса живет 80 часов, после удаления и почек и надпочечников—19 часов. Если такой крысе вводить кортин, срок жизни продляется до 80 часов, т. е. до срока жизни нефректомированной крысы. Из этих данных Ingle и Kendall делают вывод, что почечная и надпочечниковая недостаточность развиваются независимо одна от другой. Кровь после удаления надпочечников сгущается. Но это сгущение не доходит до степени не совместимой с жизнью (Margitay-Recht, Rinder). Swingle, Pfiffner, Thaddea пытались объяснить сгущение крови накоплением токсичных продуктов обмена, отравляющих сосудистую стенку и вызывающих переход воды из крови в ткань или способствующих фиксации воды клетками. Однако, вряд ли стоило заниматься поисками таких токсичных продуктов обмена, так как ни накопления воды в тканях, ни повышения тенденции к захвату и удержанию воды в клетках после эпинефректомии нет. И содержание воды в тканях и, особенно, гидрофилия тканей при надпочечниковой недостаточности понижены.

Потеря натрия характерна для недостаточности надпочечников. Однако, вряд ли на нее падает главная тяжесть этого состояния. Как было упомянуто, потеря натрия свойственна не всем видам животных. После нефректомии и при хирургическом шоке распределение натрия еще больше нарушается, чем после эпинефректомии (Harrop). Эпинефректомированное животное можно поддержать в удовлетворительном состоянии введением кортина даже при диете с небольшим содержанием натрия и при низком содержании натрия в крови (Swingle, Pfiffner). Однако, по данным Kendall'я, эпинефректомированная собака, которая поддерживается в удовлетворительном состоянии диетой с большим количеством натрия и с малым количеством калия, быстро погибает, если у нее отнять из пищи избыток натрия.

Kendall считает главным действием кортикального гормона влияние его именно на обмен натрия и калия и вторичным — влияние его на обмен воды. Однако, эпинефректомированные животные погибают при очень разной калиемии: одни погибают при содержании калия в крови в 10—15 мг%, другие еще существуют при 40—50 мг%. Количество калия, отравляющее эпинефректомированное животное, для животного нормального индифферентно, т. е. само по себе повышение калиемии, без каких-то других причин, имеющих место у эпинефректомированного животного, не может быть причиной гибели. Swingle пытается объединить нарушения водного и солевого обмена при недостаточности интерреналовой ткани в такую теорию: роль надпочечникового гормона — регуляция распределения электролитов между экстрацеллюлярной и интрацеллюлярной жидкостью с концентрацией натрия преимущественно во внеклеточной воде и с концентрацией калия преимущественно во внутриклеточной воде. При недостатке кортина натрий теряется внеклеточной жидкостью путем усиления экскреции и путем перехода во внутриклеточную жидкость. Калий, наоборот, переходит во внеклеточную жидкость и плохо проходит через почку. Кортин освобождает воду, осмотически связанную клеткой, и позволяет ей перейти во внеклеточное пространство. Однако, это скорее всего лишь перечисление известных фактов, чем теория, объясняющая механизм действия кортикального гормона на обмен воды и электролитов, чем теория, объясняющая механизм нарушения этого обмена при недостаточности интерреналовой железы.

Как было написано раньше, удаление одного надпочечника и денервация другого вызывают у молодых собак задержку роста с неравномерным ростом отдельных костей, с особенно выраженным отставанием роста костей лицевого черепа. Кости теряют значительное количество кальция. У взрослых собак

хроническая недостаточность надпочечников характеризуется отрицательным балансом кальция и фосфора. Но кальциемия и фосфатемия при этом остаются в норме. Баланс кальция и фосфора становится положительным после введения животного в хронической надпочечниковой недостаточности кортидина. Кортикальный экстракт препятствует также деминерализации костей у молодых собак в хронической надпочечниковой недостаточности. У нормальных собак кортидин тоже влияет на баланс кальция и фосфора, придавая ему большую положительность. Если хроническая недостаточность вызвана удалением одного надпочечника и денервацией другого, на обмен кальция и фосфора можно воздействовать введением больших доз аскорбиновой кислоты, которая усиливает секреторную деятельность денервированного надпочечника (Lucke, Heckmann, Wolf).

Азотный и белковый обмен. Увеличение количества продуктов азотного обмена и мочевины в крови эпинефректомированных животных—одно из первых наблюдений над изменением обмена при надпочечниковой недостаточности. Гиперазотемия после эпинефректомии описана у кошек (Marchal и Davis 1916), у собак (Stewart и Rogoff 1928). Азотемия часто используется как показатель степени надпочечниковой недостаточности и как показатель активности кортикальных препаратов. Механизм накопления остаточного азота не вполне выяснен. Возможна ретенция небелкового азота вследствие неполноценности почек. Эта причина кажется тем более вероятной, что мочевина, введенная эпинефректомированному животному, выводится значительно медленнее, чем в норме (Will). Возможно, что недостаточность выделения является даже единственной причиной накопления мочевины, так как вряд ли мочевина у эпинефректомированного животного образуется в избытке. Синтез мочевины печенью, изолированной от эпинефректомированной кошки, задержан (Пучков, Краснов). Недостаточность выделительной функции почек у эпинефректомированных животных проявляется задержкой выделения введенного сульфонфталеина. Выделение мочевины нарушается при дегидратации и дефиците натрия любого происхождения, например, после потери большого количества соли и воды кишечником и желудком. Избыток мочевины элиминирован из крови эпинефректомированного животного при улучшении общего состояния, особенно при ликвидации сгущения крови введением кортина и хлористого натрия (Stahl, Kugelmann, Urban).

В происхождении гиперазотемии при надпочечниковой недостаточности не исключена роль усиленного распада белка. В подтверждение этого предположения можно указать на

накопление азотных соединений не только в крови, но и в тканях—в печени и в мышцах (Thaddea). Swingle причину повышения концентрации мочевины и остаточного азота усматривает в общем сгущении крови. Сгущение крови, накопление мочевины и повышение содержания остаточного азота пропорциональны.

Вероятно, накопление мочевины и аминокислот в крови эпинефректомированного животного зависит и от усиленного распада белка и от несовершенного выделения шлаков обмена. Одного нарушения выделения воды, недостатка свободной воды в крови, омывающей почку, достаточно для того, чтобы объяснить накопление продуктов обмена белка ретенцией азотных соединений. Действительно, введение эпинефректомированному животному мочевины вызывает увеличение концентрации остаточного азота в крови более значительное и более длительное, чем у нормального животного. Попытка объяснить эту длительность и высокую азотемию недостаточной функцией печени плохо согласуется с тем, что печень мочевины никакой дальнейшей обработке не подвергает, что естественная судьба мочевины в высшем животном организме—выделение. Но образование мочевины в условиях надпочечниковой недостаточности, как показали опыты с печенью, изолированной от эпинефректомированного животного, оказывается далеко отступающим от нормы. Однако, несмотря на несовершенство обработки белковых продуктов, и на ретенцию азотных остатков метаболизма, сомнительно, чтобы смерть при острой надпочечниковой недостаточности была вызвана интоксикацией азотными продуктами. При настоящей ренальной уремии животное еще живет при значительно высших ацидозе и азотемии (Margitay-Recht, Rinder).

Соответственно общей концентрации меняется содержание в крови мочевой кислоты (Hartmann, Rogoff, Stewart, Viale, Bruno, Widenhorn), общего азота (Ohguri), аминокислот. Изменение креатинемии у эпинефректомированных животных непостоянно и нехарактерно (Wilderhorn, Hartmann, Viale).

Отдельные аминокислоты всасываются кишкой неравномерно. Так, при энтеральном введении их в смеси в виде натриевых солей в течение часа на 100 г веса глицин всасывается в количестве 0,84 г, аланин—в количестве 0,54 г, цистин—0,44 г, глютаминовая кислота—0,42 г, валин—0,40 г, метионин—0,36 г, триптофан—0,31 г, изолейцин—0,27 г, изовалин—0,14 г (Chase, Lewis). Таким образом, быстрее других аминокислот всасывается глицин. Изолированная кишка гораздо быстрее всасывает аланин, чем малонил-имид, несмотря на то, что по молекулярному весу эти соединения очень близки (R. Höber, J. Höber). Скорость всасывания не

пропорциональна ни молекулярному весу, ни растворимости аминокислоты. После эпинефректомии условия всасывания ухудшаются, и избирательность всасывания теряется. После эпинефректомии резорбция глицина замедляется вдвое. Однако, всасывание прочих аминокислот—серина, аланина, изолейцина, валина—остается без перемен (Lastz). Далее будет сказано, что Verzář и Lastz при изложении нарушения всасывания сахара и жира, вызванного эпинефректомией, особенно подчеркивают, что при недостаточности надпочечников изменение скорости всасывания, особенно избирательности всасывания зависит от отсутствия или несовершенства фосфорирования, в чем названные авторы усматривают универсальное нарушение обмена при недостаточности надпочечниковой коры. Однако, аминокислоты всасываются без фосфорирования. В таком случае, или нарушение фосфорирования не играет решающей роли в потере избирательности всасывания, или механизм нарушения резорбции аминокислот отличается от механизма нарушения резорбции других соединений. К сожалению, названные авторы объяснения этому факту не дают и вообще такого сопоставления, которое само напрашивается, не делают.

В общем нарушения белкового обмена при недостаточности надпочечника представляют собой мало характерного именно для выпадения интерреналового гормона и являются скорее выражением общего тяжелого состояния эпинефректомированного животного. У крысы экстирпация надпочечников не вызывает изменения ни общего количества азотных и белковых соединений, ни растворимости, ни количества растворенного белка и азотных соединений в печени, в скелетной мышце и в головном мозге. Растворенный белок печени и мозга подвергается стабилизации. В печени (и только в печени из всех исследованных органов) крысы после эпинефректомии накапливаются небелковые азотные соединения. В белковом и азотном составе скелетной мышцы крысы не происходит никаких изменений.

В органах кролика эпинефректомия тоже не вызывает характерных изменений. Меньше других органов кролика меняется в своем азотном и белковом составе после эпинефректомии скелетная мышца. Изменение в ней ограничивается незначительной потерей стабильного белка альбуминового типа и некоторым накоплением остаточного азота. Общее количество азота в печени несколько увеличивается, в почке и в мышце не меняется, в сердце, в кишке, в легком и особенно в коже и в головном мозге—уменьшается. Количество растворенных азотных соединений в печени и в коже увеличивается, в почке и в кишке уменьшается, в сердце, в скелетной мышце,

в головном мозге и в легком остается без перемены. Такие же данные получены и относительно растворенного тканевого белка. Содержание белка, растворенного в печени и в коже кролика, увеличивается, в почке и в кишке уменьшается, в сердце, в мышце, в головном мозге и в легком не меняется. Концентрация стабильного белка альбуминового типа после эпинефректомии в мышце уменьшается, в почке и в кишке не меняется, в сердце, в печени, в головном мозге, в легком и коже увеличивается. Содержание лабильного белка глобулинового типа в коже увеличивается, в мозге, в скелетной мышце, в печени не меняется, в сердце, в почке, в кишке и в легком увеличивается. Содержание остаточного азота остается без изменения в печени и в почке и увеличивается в сердце, в кишке, в скелетной мышце, в легком и в коже (Медведева).

Как видно из этого перечисления, изменения белкового и азотного состава, наступающие в органах крысы и кролика после эпинефректомии, несущественны и нехарактерны. Вряд ли они могут быть причиной тяжелого состояния и гибели животных, лишенных надпочечников. Мы наблюдали гораздо более выраженные изменения белкового и азотного состава тканей, которые не только не вели к гибели животного, но не вызывали никаких клинических проявлений патологического состояния. Таково, например, коллоидоклазирующее действие перелитой гомогенной и собственной крови.

Бросается в глаза незначительность изменений, вызываемых эпинефректомией в азотном и белковом составе скелетной мышцы. Это еще раз заставляет искать причину адинамии, астении и весьма несовершенной работоспособности мышц при надпочечниковой недостаточности не в нарушении азотного и белкового обмена. Можно было бы предположить, что азотный и белковый состав скелетной мышцы представляет собой нечто весьма устойчивое и мало поддающееся разным воздействиям. Однако, это не так. Данные о реакции скелетной мышцы на переливание крови, даже крови клинически вполне совместимой, даже крови, принадлежащей тому же животному, свидетельствуют, что такое несравненно более деликатное, чем эпинефректомия, воздействие вызывает в мышце серьезное изменение азотного и белкового состава с распадом белка, с накоплением азотных шлаков обмена, с частичной потерей растворимости, со значительной, иногда полной потерей стабильности растворенного белка (Медведева).

Обмен серы. Кора надпочечника содержит много серы. Отношение надпочечника к серному обмену во всем организме выяснено плохо. Парентерально введенная сера фиксируется корой надпочечника. Недостаточность тиопектической функции объясняет увеличение содержания в крови небелковой серы, что

наблюдается у собаки после удаления надпочечников (Loeper). После удаления обоих надпочечников гипертизмия определяется накоплением в крови главным образом окисленной серы. Количество нейтральной серы увеличивается непостоянно и незначительно. Вместе с повышением концентрации окисленной серы и пропорционально ему идет повышение концентрации небелкового азота (De Meio).

Одна из форм, в которой сера депонируется корой надпочечника, есть цистин (или цистеин), связанный в виде трипептида с глицином и с глютаминовой кислотой,—глутатион. У большинства животных кора надпочечника есть орган, наиболее богатый глутатионом. Среди лабораторных животных в этом отношении исключение представляет только крыса, у которой в щитовидной железе еще больше глутатиона, чем в надпочечнике (Медведева). Кора надпочечника не только депонирует, но и синтезирует глутатион. При промывании изолированного надпочечника кровью с добавлением цистеина и глютаминовой кислоты количество глутатиона увеличивается и в коре надпочечника и в оттекающей крови (Arnaudet, Binet, Blanchetière). Во всех тканях эпинефректомированного животного глутатиона гораздо меньше, чем в соответствующих тканях нормального животного (Медведева). Данные об изменении содержания глутатиона в тканях и в крови в зависимости от состояния коры надпочечника противоречивы. Houssay и Mazzosso указывают на уменьшение количества глутатиона в мышцах эпинефректомированной крысы при сохранении, несмотря на эпинефректомия, глутатионного запаса в печени и в почке. Наоборот, Ильин написал, что „содержание глутатиона в крови, в печени и в почках эпинефректомированных животных повышено по сравнению с контролем“. „Совершенно другой характер носят изменения содержания глутатиона в мышцах. При недостаточности надпочечника содержание глутатиона в мышцах значительно повышено (на 30,2% для сульфогидрильной формы и на 29,9% для общего глутатиона)“. Отсюда автор делает вывод, что „гормон коры надпочечника понижает содержание глутатиона в мышцах“.

В эритроцитах, наоборот, содержание глутатиона от введения кортина увеличивается (Zunz, Wesselowsky).

Жировой и липонидный обмен. Данные об изменении общего обмена жира при надпочечниковой недостаточности неопределенны. Может быть, при острой недостаточности надпочечников тяжелые расстройства развиваются слишком быстро, и животное погибает слишком быстро, чтобы успели развиться общие нарушения жирового обмена. При хронической недостаточности, когда животное переживает эпинефректомия, жировой запас более или менее истощается. Однако, похуда-

ние—столь частый симптом самых разнообразных состояний, в том числе и многих форм эндокринной недостаточности, что вряд ли в похудании при надпочечниковой недостаточности можно усматривать что-нибудь специфическое. Утверждение, что потеря жира гипофизектомизированным животным зависит от атрофии коры надпочечника, ни на чем не основано. Правда, у животных, длительно переживших гипофизектомию, кора надпочечника оказывается в атрофическом состоянии. Однако, вследствие выпадения ростового гормона гипофиза, вследствие выпадения „прозоплазина“, как назвал гипофизарный гормон Богомолец, не только кора надпочечника, но и все прочие органы, в том числе и жировая клетчатка, приходят в атрофическое состояние. Таким образом, нет никакого основания связывать потерю жира, наступающую после гипофизектомии, с недостаточностью коры надпочечника.

Влияние кортикального гормона на накопление жира тоже неопределенно. Одни исследователи наблюдали от кортина прирост веса, обусловленный не только ретенцией воды, но и увеличением содержания жира (Cameron, White, Eaton, Frisch Van, Herwerden). Другие исследователи получили в этом отношении отрицательные данные (Howard, Grollmann, Lewis, Chidester). У крысы, пережившей эпинефректомию, трудно получить прибавку веса жирным рационом. Например, у крыс, убитых через 14 дней после эпинефректомии, среднее содержание жира во всем теле составляет 2,5% при тех же условиях питания, при которых среднее содержание жира в теле контрольных крыс составляет 7,5%. Значительную потерю жира вызывает и удаление гипофиза. Но через 8 недель после гипофизектомии общее содержание жира возвращается к норме, затем наступает ожирение. На основании влияния кортикального и гипофизарного кортикотропного препаратов, авторы этого наблюдения (Reiss, Epstein и Gothe) считают, что потеря жира, вызванная гипофизектомией, наступает вследствие атрофии коры надпочечника. У нормальных крыс гипофизарный кортикотропный гормон вызывает увеличение общего количества жира на 25—50%. Этот гормон ускоряет всасывание и способствует усвоению и депонированию жира пищи. Кортикальный и кортикотропный гормоны у человека и у собаки уменьшают содержание жира в крови и уплощают кривую алиментарной гипергликемии. Жир, ушедший под влиянием этих гормонов из крови, откладывается в тканях. На основании этих данных, авторы их объясняют потерю жира после гипофизектомии атрофией и гипофункцией коры надпочечника.

Однако, с этим вряд ли можно согласиться. Во-первых, спустя некоторое время после гипофизектомии содержание

жира во всем теле, уменьшенное после операции, возвращается к норме, несмотря на то, что кора надпочечника продолжает быть в атрофичном состоянии. Неполная гипофизэктомия, наоборот, вызывает накопление жира с увеличением общего содержания жира почти вдвое по сравнению с нормальными крысами. Авторы объясняют это гиперпродукцией кортикотропного гормона остатками гипофиза. Однако, вряд ли частичная экстирпация железы есть надежный способ вызывания ее гиперфункции. Если бы это было так, то почему парциальная депанкреатизация вызывает диабет, хотя и более легкий, чем полная депанкреатизация, но все-таки диабет, а не гиперинсулинизм? Если бы это было так, то зачем у базедовиков вырезают часть щитовидной железы с целью ликвидировать или ограничить гипертиреозидизм? Если бы это было так, то почему удаление одного надпочечника и денервация другого приводят животное в состояние хронической надпочечниковой недостаточности, а не в состояние гиперинтерренализма?

Недостаточность коры надпочечника характеризуется задержкой всасывания жира кишечником. Так, оливковое масло, введенное эпинефректомированной крысе зондом в желудок или в двенадцатиперстную кишку, через 6—12 часов, когда кишечник нормальной крысы успевает резорбировать 40—90% введенного жира, почти целиком остается нерезорбированным. После жирной нагрузки у нормальных крыс всасывание жира легко обнаружить по наполнению лимфатических сосудов, которые становятся белыми и хорошо видимыми, и по появлению белых пятен в стенках кишки. У эпинефректомированных крыс этого не видно.

Гистологически процесс всасывания жира проявляется так: после нагрузки жиром в эпителии кишки у нормальной крысы сначала появляются зерна, окрашивающиеся по Fischler'у. Дальше эти гранулы исчезают, эпителий становится „Fischler-отрицательным“, и в нем появляются более или менее крупные капли, окрашивающиеся суданом III и шарлахом — нейтральный жир и фосфатиды. У эпинефректомированных животных такой смены нет. После жирной нагрузки эпителий кишки оказывается набитым жирными кислотами, которые, в противоположность нормальному процессу всасывания, не теряют способности окрашиваться по Fischler'у и не приобретают способности окрашиваться суданом и шарлахом. Таково описание гистологической картины резорбции жира, приводимое Verzár'ом, из которого он делает вывод, что всасывание жира у эпинефректомированных животных нарушается вследствие нарушения фосфорирования, необходимого для правильного всасывания. В этом отношении Verzár приравнивает кортикальную недостаточность отравлению галоидуксусной

кислотой или флоридзином. Введение кортина улучшает всасывание жира, иногда приводит его к норме.

Если бы Verzář остановился на этих фактах, можно было бы принять его предположение, как некоторую рабочую гипотезу. Однако, в изложении самого Verzář'a остается ряд противоречий, приводимых им без критики и без попытки конфронтации фактов. Так, опыт показал задержку, иногда полное отсутствие всасывания у эпинефректомированной крысы оливкового масла. В одной серии при введении кортина за 12 часов до жирной нагрузки резорбция улучшилась настолько, что всосались 27—78% введенного жира. Но в другой серии предварительное введение гормона не оказало никакого влияния на резорбцию. На другой странице автор пишет, что из-за задержки всасывания эпителий кишки эпинефректомированной крысы оказался набитым жирными кислотами. Если жирные кислоты перешли в эпителий, значит, жир всосался, был фиксирован стенкой кишки, т. е. в полости кишки его не осталось. Почему же раньше автор писал, что жир не всасывается и остается в полости кишки? Не всасывается кишкой эпинефректомированной крысы оливковое масло, но свиное сало всасывается на 72—84%, т. е. почти целиком. В объяснение этого автор высказывает предположение, что в длительном опыте жир, может быть, всасывается без фосфорирования. Дальше, через несколько страниц автор пишет, что вопрос, проходит ли нейтральный жир при всасывании фазу фосфатида, не решен. Это замечание совершенно вырывает почву из-под его теории о необходимости для всасывания жира гормона коры надпочечника как фактора фосфорирования. Если всасывание жира возможно без фосфорирования (а повидимому, это так и есть), то „фактор фосфорирования“ для всасывания жира не нужен.

У собаки после эпинефректомии резорбция жира нарушается мало. Так, через 8 часов после жирной еды, когда у нормальной собаки всосались 96% съеденного жира, у эпинефректомированной собаки всосались 83% съеденного жира. Может быть, собакам не нужно фосфорирования для всасывания жира? Или, может быть, собаки фосфорируют жир, несмотря на отсутствие кортикального гормона?

Эта роль гормона коры надпочечника как фактора фосфорирования различных органических соединений и значение выпадения его в нарушении всасывания жира становятся еще более сомнительными, если вспомнить цитированные раньше исследования, произведенные в лаборатории того же Verzář'a и показавшие, что после эпинефректомии нарушается всасывание и других соединений, не нуждающихся в фосфорировании, чтобы быть резорбированными. Не правильнее ли

было бы объяснить нарушение всасывания жира в тех случаях, когда оно есть не отсутствием фосфорирования, а общим нарушением всасывания, благодаря транссудации в кишечник?

Транспорт жира. Некоторые отравления—отравление фосфором, четыреххлористым углеродом—вызывают накопление жира в печени. Механизм этого ожирения трактуется по-разному. Многие исследователи считают накопление жира в печени результатом не дегенерации и не декомпозиции, но переноса готового жира из других депо. У эпинефректомированных животных отравление фосфором и четыреххлористым углеродом не сопровождается ожирением печени. Но если вводить этим животным кортикальный экстракт, то транспорт жира в условиях интоксикации совершается, как у контрольных животных (Issekutz). У эпинефректомированных животных нет накопления жира в печени ни при голодании, ни при жирной диете, ни после удаления поджелудочной железы (MacKay). Samuels, Cohen и Hall подтвердили отсутствие жирной инфильтрации печени у эпинефректомированных животных при голодании. Печень эпинефректомированных животных не подвергается инфильтрации жиром ни при алкалозе, вызванном введением соды, ни при введении адреналина.

Этой неспособности печени к жировой инфильтрации дается различное толкование. MacKay связывает неспособность печени к накоплению жира с нарушением углеводного обмена, развивающимся после эпинефректомии. Приведенные данные имеют определенный интерес. Но с точки зрения трактовки их, с точки зрения объяснения нарушения транспорта потерей организмом способности к образованию эфиров фосфорной кислоты, эти данные не свободны от возражений. Для того, чтобы развилось ожирение печени при отравлении, после удаления поджелудочной железы, особенно при жирной диете и при голодании—нужно время. Если же эпинефректомированное животное располагает временем, если можно держать его на жирной диете или заставить его голодать до развития ожирения печени, то, значит, эпинефректомия была произведена не полно, т. е. животное обладало достаточным количеством добавочной надпочечниковой ткани для поддержания его существования.

Различные формы нарушения расщепления и особенно расщепления жира часто сопровождаются кетозом. Данные о кетонемии и о кетонемической реакции у эпинефректомированного животного разноречивы. MacKay находил кетонемию у эпинефректомированного животного нормальной. Наоборот, Swingle и Pfiffner указывают на развитие кетоза после эпинефректомии, к чему, на основании собственных двух

опытов с эпинефректомированными кошками, присоединяется и Thaddea. По данным Samuels'a, Cohen'a и Ball'a, жирная диета у эпинефректомированного животного вызывает такой же кетоз, как и у нормального животного. Наоборот, MacKay при попытке вызвать разными способами кетоз у эпинефректомированного животного всегда находил у него кетоз значительно меньшим, чем у контрольного животного в аналогичных условиях.

Таким образом, данные о влиянии коры надпочечника на образование и окисление кетоновых тел неопределенны. К тому же, эти данные слишком малочисленны, чтобы из них делать какой-нибудь вывод.

Как было упомянуто раньше, кора надпочечника исключительно богата холестерином. Между содержанием холестерина в коре надпочечника и холестеринемией существует некоторая прямая зависимость. Исключением из этого правила является гепатогенная гиперхолестеринемия, когда количество холестерина в интерреналовой ткани не увеличено. Эта прямая зависимость позволяет рассматривать кору надпочечника как место синтеза холестерина. Но она не исключает возможности роли коры надпочечника как места отложения и хранения пищевого холестерина. С другой стороны, не исключена возможность фиксации надпочечником холестерина в качестве материала, из которого кора надпочечника образует свой стероидный гормон.

В доказательство холестериногенной функции коры надпочечника можно привести следующие наблюдения. В результате изъятия холестерина из пищи, хотя холестериновый запас коры надпочечника постепенно истощается, холестеринемия долгое время держится на нормальном уровне. При смертельном голодании в период нормальной холестеринемии содержание холестерина в надпочечниковой коре тоже сохраняется в пределах нормы.

Однако, некоторые наблюдения говорят о роли коры надпочечника, как органа, депонирующего холестерин. Так, в результате эпинефректомии содержание холестерина в крови увеличивается. Это увеличение рассматривается как следствие выключения органа, фиксирующего холестерин крови (Aschoff). Однако, этот аргумент значительно теряет в силе, если одновременно учитывать содержание холестерина и в органах эпинефректомированного животного. Так, в головном мозге после эпинефректомии содержание холестерина понижается в 1,5—3 раза, по сравнению с мозгом нормального кролика. Таким образом, возможно, что гиперхолестеринемия есть следствие не выпадения физиологического фиксатора холестерина, а изменения распределения его между органами

и кровью в пользу крови. Это предположение тем более вероятно, что из коры надпочечника можно получить препарат, вызывающий понижение холестеринемии (Schmitz, Mors, Kühnau). У нормальных собак pancortex вызывает понижение холестеринемии, главным образом, за счет холестерина этерифицированного. У эпинефректомированной собаки содержание в крови холестерина свободного и этерифицированного от pancortex'a уменьшается до нормы (Thaddea, Bauer, Goldzieher, Kohn, Reiss, Schmitz, Millradt).

Избыток холестерина в крови эпинефректомированного животного происходит из тканей. Так, содержание холестерина в печени и в мышцах после эпинефректомии уменьшается. Черников приписывает избытку холестерина в крови эпинефректомированного животного мозговое происхождение. Эта гиперхолестеринемия связана с развитием деструктивных изменений в головном мозге. „Удаление у собаки одной надпочечной железы так же, как и удаление обеих надпочечников или удаление надпочечных желез в два приема (с промежутком времени 2—4 месяца после первой операции), ведет за собой развитие тяжелых патоморфологических изменений в коре головного мозга. Установленные морфологические изменения в головном мозгу можно характеризовать как энцефалопатию токсического происхождения. В связи с частичным или полным исключением функции надпочечных желез у собак происходят тяжелые морфологические изменения в центральной нервной системе: отеки нервных клеток, гидрическое перерождение, тяжелый тип заболевания, по Ниссю цитолитическое перерождение нервных клеток и вакуолизация. Все это свидетельствует о тяжелом повреждении нервных клеток головного мозга. Прогрессивные изменения астроцитов, палочковидных клеток Гортгеа и выраженная перидитарная реакция по ходу сосудов мозга указывают на то, что при частичном и полном исключении функции надпочечных желез происходит активирование клеточных элементов как эктодермального, так и мезодермального происхождения. Во всех опытах, наряду с тяжелым поражением нервных клеток и прогрессивными изменениями нейроглии, мы наблюдали также и развитие гиперхолестеринемии. В случаях же, когда гиперхолестеринемия не развивалась или даже намечалась гипохолестеринемия, в головном мозгу (в эктоглии) преобладали изменения регрессивного характера. Сопоставление результатов биохимического исследования крови подопытных собак с морфологическими изменениями в головном мозгу после удаления надпочечных желез подтверждает то, что и при частичном и при полном исключении надпочечных желез развитие гиперхолестеринемии связано с прогрессивными

изменениями эктодермальной невроглии, как это установлено при других условиях опыта (Горизонтов, Глод-Вершук) (Черников).

В механизме связи надпочечниковой недостаточности, нарушения холестеринового обмена и гистологических изменений мозга много неясного. Но само установление этих данных представляет большой интерес, особенно если сопоставить их с тяжелым нарушением роста и формирования головного мозга у эмбрионов с апластической корой надпочечника и у эмбрионов, у которых надпочечники совсем отсутствуют. Интересно также сопоставить эти данные с исследованием влияния коры надпочечника на холестериновую инфильтрацию внутреннего слоя аорты в условиях энтерального введения холестерина. В этих исследованиях были получены отрицательные данные. Введение кортикальных препаратов не отражается на липоидной инфильтрации аорты кролика. У кроликов, переживших эпинефректомию в течение 5 месяцев, липоидная инфильтрация аорты, вызываемая кормлением холестерином, развивается так же, как у кроликов с интактными надпочечниками (Wachstein, Stauber). Таким образом, надпочечник не имеет значения для отложения липоидов в аорте. Связь коры надпочечника с холестериновым обменом головного мозга производит впечатление специфической.

По способности к расщеплению лецитинов интерреналовая ткань среди всех тканей занимает первое место. Но, помимо непосредственного расщепления лецитинов, надпочечник и гормональным путем активизирует лецитинолитическую способность других тканей. Эпинефректомия вызывает накопление лецитина в крови наряду с уменьшением содержания продукта расщепления лецитина — холина. Содержание холина уменьшается в мышцах эпинефректомированных животных.

У эпинефректомированных животных лецитинолитическая способность тканей понижена (Viale, Combes). Правда, выпадение функции интерреналовой ткани приводит животное в настолько плохое общее состояние, что нет ничего удивительного, что ферментативная способность, в том числе и способность лецитинолитическая, вообще угасает без специфической зависимости данной ферментации именно от кортикального гормона. Однако, по отношению к лецитиназе дело, повидимому, этим не ограничивается. В крови надпочечниковой вены лецитинолитическая способность выше, чем в крови вен периферических, что делает возможным снабжение тканей, по крайней мере крови, лецитиназой надпочечникового происхождения (Bianco). С наблюдением о высокой лецитинолитической способности надпочечника согласуется и наблюдение

над распределением продукта распада лецитина холина в разных сосудистых областях. Периферическая кровь нормальной собаки содержит $0,0016 \text{ мг}^0_0$ холина, как показала проба ацетилированной сыворотки на изолированную мышцу свинки (проба Guggenheim'a и Löffler'a). Кровь надпочечниковой вены содержит $2-3 \text{ мг}^0_0$ холина. У эпинефректомированных собак содержание холина в крови уменьшено (Viale).

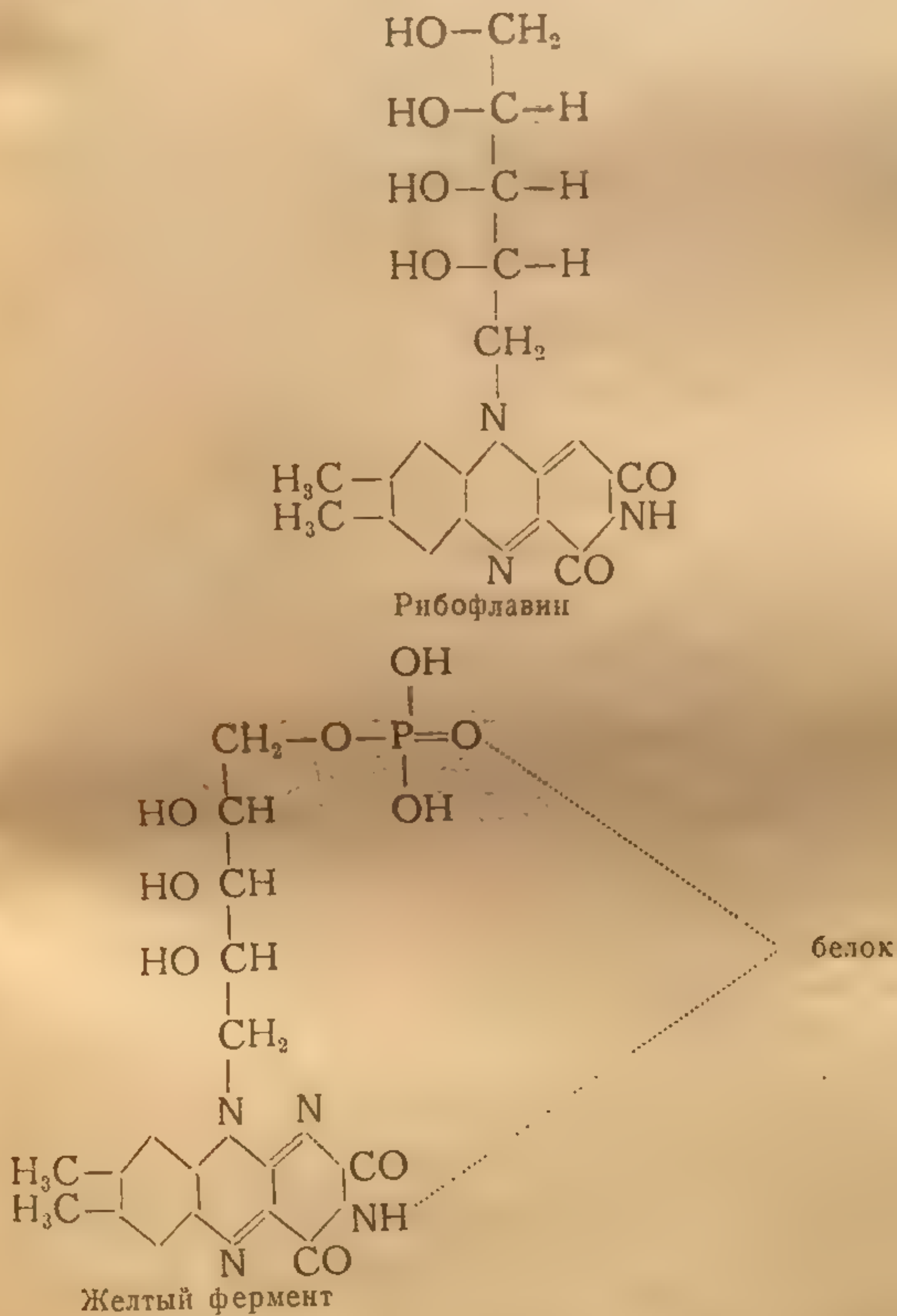
Таким образом, во влиянии гормона интерреналовой ткани на обмен нейтрального жира нет ничего характерного, или неизвестно ничего характерного. Но в обмене липоидов существует какая-то еще неразгаданная, но несомненная связь с функцией коры надпочечника: стероидная структура активного вещества надпочечниковой коры, изменение содержания холестерина в крови в зависимости от состояния интерреналовой ткани, связь развития головного мозга и миэлинизации нервов с развитием интерреналовой ткани, тяжелые изменения в структуре головного мозга при кортикальной недостаточности.

Витаминный обмен. У животных, лишенных витамина В, кора надпочечника увеличивается (Mac Carrison, Findley, Kenaway, Verzá, Beznák). У крысы при полноценном питании кортикальная часть надпочечника в 9 раз больше медуллярной; у крысы, лишенной витамина В, — в 14 раз. У белых крыс надпочечник меньше, чем у серых, и у белых голубей меньше, чем у цветных. В этом Verzá усматривает причину большей толерантности цветных рас животных к лишению витамина В. Если эпинефректомию произвести у крыс, лишенных витамина В, они погибают быстрее, чем крысы, эпинефректомированные после полноценного питания, несмотря на соблюдение диеты, которая должна была бы продлить жизнь эпинефректомированному животному (Csick, Méhes). Введение в рацион эпинефректомированной крысы дрожжей с их высоким содержанием витамина В как будто продляет ей жизнь (Sandberg, Perla). Впрочем, последнее оспаривается (Marrazzi, Gaunt).

До недавнего времени дрожжевой витамин считался однородным и назывался просто витамином В. В настоящее время в нем дифференцирован ряд различных соединений, имеющих витаминное значение. Поэтому теперь дрожжевой витамин называется комплексом В, отдельные компоненты которого обозначаются буквой В с добавлением цифры: B_1 , B_2 , B_3 и т. д.

Первым из компонентов комплекса В был идентифицирован витамин B_2 , как флавин, который в животном организме этерируется фосфорной кислотой и соединяется со специальным белком. В такой комбинации он представляет собой одно из соединений, участвующих в клеточном дыхании. Это —

желтый фермент Warburg'a и Christian'a, осуществляющий оксиредукционный процесс в обмене углеводов, как вещество, принимающее водород от субстрата окисления. Из приведенных ниже формул видно, что для образования дыхательного фермента, в котором флавин является простетической группой, флавин должен быть этерирован фосфорной кислотой:



Фосфорирование его задерживается при отравлении моногалодуксусной кислотой. Одно из проявлений отравления

[illegible]

Гораздо осторожнее
гормона и витамина В₂
как переносчик фосфора
в животном организме
гормона (Antognin)
больным с надпочечни-
ком введение эффе-
гормона в виде дезокси-
ретенцию воды и хлор
В₂ в избытке действу-
„Вызывает ли это
натрия путем пря-
Действует ли он с
нервно-типофизари-
с надпочечником ре-
ме? Чтобы лучше
vito способность к
род влиянием витами-
веществ влияет
тканей и желати-
и солей гормон
„естественно“ (De)
над со-
и вод-

Verzár приводит эти данные как доказательство неспособности эпинефректомированного животного к синтезу флавинофосфорной кислоты. Однако, если даже признать участие интерреналовой ткани в фосфорировании флавина (что довольно вероятно), то в опытах Verzár'a в его изложении остается много неясного. Если у эпинефректомированных крысенышей удастся констатировать задержку роста, значит, они пережили эпинефректомия длительное время. Это значит, что в теле этих крысенышей было достаточно добавочной интерреналовой ткани, чтобы обеспечить им существование, иначе они погибли бы от надпочечниковой недостаточности. В этих условиях понятна возможность кажущегося замещения кортина дрожжами, так как это было не замещением, а просто дополнением питания крысенышей витаминными препаратами. Если же настаивать на том, что кортин в описанных опытах действительно замещается дрожжами, то как это согласовать с необходимостью кортикального гормона для правильного хода водного и электролитного обмена? Если фосфорированный рибофлавин спасает эпинефректомированных крыс от гибели, если он заменяет собой кортикальный гормон, то он должен выравнивать и нарушение водного, соле-

вого и сахарного обмена. Однако, об этом автор не пишет. Мало вероятно, чтобы столь различные химические соединения, как стероны интерреналовой ткани и флавинфосфорная кислота, могли бы действительно замещать одни другое. Нельзя же рассматривать недостаточность коры надпочечника просто как одну из форм авитаминоза или гиповитаминоза.

Verzár написал, что, вероятно, все нарушения водного обмена, вызываемые эпинефректомией, устраняются флавинфосфорной кислотой. Это совсем не вероятно. При острой и хронической надпочечниковой недостаточности нарушаются все формы обмена, в том числе и обмена витаминного. Действительно, при надпочечниковой недостаточности содержание флавина в печени, в сердце и в почке уменьшается. Сначала нарушается пропорция свободного и этерированного флавина. В норме в печени этерированного и связанного флавина в 10 раз больше, чем свободного. После эпинефректомии в печени собаки, кошки и крысы сначала эта пропорция смещается в пользу свободного флавина, потом начинается потеря флавина (Kuhn). Нормальное животное при лишении пищевого флавина долго сохраняет флавиновый запас. Эпинефректомированное животное теряет его гораздо быстрее (Berend).

Гораздо осторожнее о взаимоотношении кортикального гормона и витамина B_2 высказывается Delacheaux. Лактофлавин как переносчик фосфорной группы в обменных процессах в животном организме действует независимо от кортикального гормона (Antognini, Delacheaux). Наблюдение над одним больным с надпочечниковой недостаточностью показало, „что введение энтеральным путем кортикостероидного гормона в виде дезоксикортикостерона Сiba вызывает сильную ретенцию воды и хлористого натрия и что введение витамина B_2 в избытке действует в том же направлении, но слабее“.

„Вызывает ли это вещество ретенцию воды и хлористого натрия путем прямого действия на периферическую ткань? Действует ли оно через почку или точка приложения его — нервно-гипофизарная система, которая в тесном содружестве с надпочечником регулирует обмен воды и солей в организме? Чтобы лучше понять этот механизм, мы испытали *in vitro* способность к набуханию кусочков ткани и желатины под влиянием витамина и гормона. Присутствие каждого из этих веществ влияет заметно на способность к набуханию кусочков ткани и желатины, показывая, что в регуляции обмена воды и солей гормон и витамин могут оказывать периферическое действие“ (Delacheaux).

Наблюдение над больным с недостаточностью надпочечников, с учетом водного баланса, содержания воды и электро-

и не прекращает его у животного эпинефректомированного. Тиамин, введенный вместе с кортином, прекращает замедление биения сердца от молочной кислоты и у животного эпинефректомированного. Из этого делается не совсем надежный вывод: значит, без кортина не образуется кокарбоксилазы, т. е. тиамин не этерируется фосфорной кислотой, как и фламин.

Лишение витаминов В и С вызывает увеличение надпочечников, благодаря гипертрофии главным образом кортикальной их части. Однако, неизвестно, в какой мере эта гипертрофия зависит именно от витаминного голодания, в какой мере от общего голодания, сопутствующего голоданию витаминному. При полном голодании кора надпочечника тоже подвергается гипертрофии (Marrian, Tiba). Скорее гипертрофия при авитаминозе определяется общим голоданием, сопутствующим обыкновенно голоданию витаминному, так как один авитаминоз без общего голодания гипертрофией коры надпочечника не сопровождается (Tiba).

Углеводный обмен. Среди всех форм обмена наиболее нарушенным при надпочечниковой недостаточности оказывается обмен углеводный. Этот обмен нарушается во всех его фазах, начиная с резорбции сахара кишечником и кончая синтезом сахара и окончательным окислением продуктов распада его. Многие данные эксперимента, морфологические изменения в надпочечниковой коре, некоторые клинические наблюдения давно уже позволили Богомольцу высказать теорию о том, что физиологически интерреналовая ткань есть один из необходимых факторов регуляции углеводного обмена. В настоящее время эту теорию можно считать прочно обоснованной. За последние годы к признанию этой функции регуляции углеводного обмена приходят и многие исследователи за границей. В работах с надпочечником, в исследовании его роли в регуляции сахарного обмена долгое время внимание было фиксировано на адреналовой ткани с ее быстрым и сразу бросающимся в глаза действием. Адреналиновая гликозурия, адреналиновая гипергликемия, адреналиновая потеря гликогенного печеночного запаса настолько эффектны и бесспорны, что это действие надпочечников как бы оттеснило на задний план роль интерреналовой ткани. Однако, теперь это оттеснение — уже дело прошлого.

Всасывание сахара. Кишечник нормального животного всасывает многие простые сахара. Но среди моносахаров особое место занимают глюкоза, фруктоза и галактоза, которые всасываются быстрее других сахаров — быстрее, чем прочие гексозы и чем пентозы. После эпинефректомии избирательность всасывания теряется (Lundsgaard). Из смеси сахаров, введенных в изолированную кишку, глюкоза уходит гораздо раньше

чем ксилоза. После эпинефректомии глюкоза остается в изолированной кишке так же долго, как и ксилоза (Wilbrandt, Lenguet, Laszt). Помимо эпинефректомии, избирательность всасывания теряется под влиянием некоторых ядов, препятствующих этеризации сахара фосфорной кислотой,—под влиянием иодуксусной кислоты (Laszt, Wilbrandt), флоридзина (Lundsgaard, Alhausen), амигдалина (Abderhalden, Effkemann). Предположение о значении фосфорирования в процессе элективной резорбции сахара подтверждается тем, что во время всасывания в стенке кишки накапливаются гексозофосфорные эфиры (Sullmann). Фруктоза всасывается несколько медленнее, чем глюкоза,—и фосфорирование фруктозы совершается несколько медленнее (Kalsar). Но при всасывании фруктозы в стенке кишки накапливается особенно много гексозофосфорных эфиров (Sullmann). В кровь сахар переходит снова в виде свободного сахара после расщепления фосфорного эфира в стенке кишки.

При недостаточности надпочечника медленное всасывание сахара обуславливает медленное развитие алиментарной гипергликемии. Это замедление подъема концентрации сахара крови после энтерального введения левулезы или глюкозы у эпинефректомированной собаки проявляется вскоре после операции, часто раньше других проявлений надпочечниковой недостаточности. После введения эпинефректомированной собаке кортикостерона алиментарная гликемическая кривая возвращается к норме. Она достигает вершины в течение получаса и спускается ниже исходного уровня в течение одного или полутора часов (Tropp, Köhlen).

С другой стороны, не исключена возможность, что нарушение всасывания сахара кишечником эпинефректомированного животного обусловлено голоданием. Голодание у нормального животного сопровождается таким же нарушением всасывания. Намаг считает, что нарушение резорбции у эпинефректомированного животного на две трети зависит от голодания. Скорость всасывания в норме подвержена суточным колебаниям. Меньше всего она по утрам, больше всего—после полудня. После эпинефректомии эта разница стирается. Намаг объясняет суточную разницу скорости резорбции периодичностью функции коры надпочечника. Избирательность всасывания глюкозы теряется и после гипофизектомии. На основании атрофического состояния у гипофизектомированного животного коры надпочечника, которая может потерять 30—40% объема, Gerald, Laszt и Verzar предположили причину замедления и потерю элективности всасывания после гипофизектомии в недостаточности интерреналовой ткани. Однако, такое предположение мало вероятно, так как нарушение всасывания есть одно из ранних проявлений гипофизарной

недостаточности, тогда как атрофия коры надпочечника после гипофизэктомии развивается медленно. После введения эпинефректомированной крысы кортикального гормона избирательность всасывания сахара восстанавливается до нормы. У нормальной крысы глюкоза всасывается в 4 раза быстрее ксилозы, у эпинефректомированной крысы после введения кортикального гормона — в 3,5 раза быстрее ксилозы. Всасывание ксилозы во всех условиях опыта не меняется.

Содержание сахара в крови эпинефректомированных животных обычно уменьшено. Гипогликемия — постоянный симптом недостаточности надпочечниковой коры — начинается в ближайшие часы после операции и прогрессирует до смерти животного (Коган). Причина этой гипогликемии, т. е. судьба сахара, исчезающего из крови, неясна. Газообмен после эпинефректомии, как указано было раньше, понижается, что не позволяет объяснить гипогликемию усиленным окислением сахара. Содержание гликогена в тканях эпинефректомированного животного уменьшено, что не позволяет объяснить гипогликемию тратой сахара на синтез. Накопления в органах и в крови эпинефректомированного животного продуктов распада сахара, в частности молочной кислоты, нет.

Гипогликемия в той или иной степени развивается после удаления надпочечников у всех исследованных животных — у крыс, кошек, кроликов, свинок, собак, обезьян, птиц, сумчатых (Britton). Потеря сахара достигает 70%. Менее других видов животных теряют после эпинефректомии сахар крови собаки и крысы. У кошек, свинок и кроликов концентрация сахара крови после эпинефректомии уменьшается вдвое (Thaddea).

Наряду с потерей сахара крови эпинефректомированные животные теряют способность к гипергликемической и гликозурической реакции. Старые данные, опубликованные еще в 1906 году (Meyer), показывают, что укол в дно четвертого желудочка не вызывает гликозурии у эпинефректомированных животных. В дальнейшем (Vidal 1935) это наблюдение было подтверждено: укол в дно четвертого желудочка не вызывает гликозурии у кролика, лишённого надпочечников. Гипергликемическая реакция на наркоз у эпинефректомированного кролика отсутствует. Если у эпинефректомированного животного искусственно вызывать мышечные сокращения раздражением электрическим током, уровень сахара в крови у него, в противоположность нормальному животному, не повышается. Наоборот, содержание сахара в крови еще больше уменьшается (Sundberg 1915, Asher 1922, Durrant 1924). Гипогликемия у эпинефректомированной крысы становится более глубокой от бега в колесе (Csick). Адреналинизация эпинефректомированного животного вызывает слабый подъем

гликемии или не вызывает его вовсе. При клинической недостаточности надпочечников, особенно в тяжелой форме, больные теряют способность к гипергликемической реакции. Так, введение больным адреналина не вызывает у них увеличения содержания сахара в крови (Thaddea).

Содержание сахара в крови эпинефректомированных животных увеличивается от введения им кортина или pancortex'a (Britton).

Некоторые исследователи пытались объяснить гипогликемию, наступающую после эпинефректомии, гиперинсулинизмом, который будто бы развивается в результате выпадения антагониста инсулина—адреналина. Однако, утверждение о физиологическом антагонизме инсулина и адреналина не выдерживает критики. Можно ли на основании только противоположного влияния на концентрацию сахара крови признать антагонистичными два вещества совершенно различной структуры, с различными точками приложения, с различными, независимыми механизмами действия, не противоположными, а именно различными, с полной независимостью в своей функции одно от другого? Но и помимо такого рассуждения, эксперимент показывает, что этот антагонизм не играет роли в развитии гипогликемии у животного, лишенного надпочечников. Так, кровь эпинефректомированного животного не обладает гипогликемизирующей способностью, т. е. в ней нет избытка инсулина. Выжигание одной медуллярной части надпочечника при сохранении кортикальной его части не вызывает гипогликемии, которую должно было бы вызвать, если бы существовал физиологический антагонизм между адреналином и инсулином. Ни денервация надпочечника, ни выжигание мозгового вещества надпочечника не улучшает сахарного обмена у депанкреатизированного животного (Formiguera, Puche, Viale), что должно было бы быть, если бы существовал антагонизм между инсулином и адреналином. На основании этого правильного наблюдения Viale делает неожиданный вывод: в развитии панкреатического диабета имеет значение не мозговое вещество надпочечника, а кортикальное. Почему?

Весьма характерна для надпочечниковой недостаточности полная или частичная потеря тканями способности к захвату сахара из окружающей среды. Эта потеря, демонстрируемая в разных условиях опыта, кажется особенно удивительной на фоне постоянной гипогликемии и делает еще больше непонятным механизм гипогликемии. Куда девается сахар, если он не захватывается тканями и не подвергается расщеплению в самой крови? Потребление сахара самой кровью не может объяснить сюрренолопривной гипогликемии, так как гемогликолиз после эпинефректомии всегда понижается (Мед-

ведова).
содержание сахара в крови
у эпинефректомированных
животных. С точки зрения
норму животного
различные случаи
с различными механизмами
захватывающей способности
сорбции и ксенобиотиков
ларь, вследствие чего
плохо (Miliback).
С точки зрения
ения сахара в крови
уана, Ромодановск
мольца). Данные эти
мированного животного
оде симптомы астероид
у животного после
ровать введенным в
введенный сахар и
ного. Но по прошес
план выступают сим
хар, введенный в вен
руется тканями. Об
тельно ухудшается.
сахара с адреналином
во втором периоде на
постоянна и характер
стический признак.
в ближайшие часы
пользовались этой п
уходит из крови, оп
нельзя больше ждат
считать готовым для
шейся кортикальной
в 1934 г., эти данные
мированного животного
подтверждены Fergan
Гликолитическая
мии понижается. В м
после электрического
кращения сокращений
ной кислоты, чем в м
условиях опыта. После
фректомии сопровож

ведева). Фиксация сахара тканями тоже уменьшается. Это объясняет большую длительность алиментарной гипергликемии у эпинефректомированных животных, несмотря на затруднение всасывания сахара из кишечника (Silberstein, Wachstein, Gottdenker). Сахар, введенный в вену эпинефректомированному животному, долгое время остается в крови. В норме различные сахара, введенные в вену, захватываются тканями с различной скоростью. Так, глюкоза, галактоза и фруктоза захватываются клетками охотнее и быстрее, чем мальтоза, сорбоза и ксилоза. После эпинефректомии все названные сахара, введенные в вену, захватываются тканями одинаково плохо (Minibesk).

С точки зрения роли коры надпочечника в фиксации и усвоении сахара большой интерес представляет работа Перельмана, Ромодановской и Стригановой (1926, лаборатория Богомольца). Данные этих авторов позволяют в жизни эпинефректомированного животного различить два периода. В первом периоде симптомы астении и прострации, постепенно развивающиеся у животного после удаления надпочечников, удается ликвидировать введением сахара с адреналином. При этом введенный сахар исчезает из крови, как у нормального животного. Но по прошествии некоторого времени, когда на первый план выступают симптомы кортикальной недостаточности, сахар, введенный в вену, остается в крови. Он больше не фиксируется тканями. Общее состояние животного при этом значительно ухудшается. Его уже не удастся улучшить введением сахара с адреналином. Эта потеря способности к захвату сахара во втором периоде надпочечниковой недостаточности настолько постоянна и характерна, что ее можно использовать как прогностический признак. Когда она наступила, животное погибнет в ближайшие часы. Мы в своих исследованиях неоднократно пользовались этой пробой. Если сахар, введенный в вену, не уходит из крови, оперированное животное нельзя оставлять, нельзя больше ждать, что оно переживет, т. е. его можно считать готовым для опыта как животное с вполне развившейся кортикальной недостаточностью. Впоследствии, уже в 1934 г., эти данные о неспособности тканей эпинефректомированного животного к захвату и утилизации сахара были подтверждены Fernandez'ом, Foglia и Leloir'ом.

Гликолитическая активность мышцы после эпинефректомии понижается. В мышце эпинефректомированной лягушки после электрического раздражения седалищного нерва до прекращения сокращений определяется значительно меньше молочной кислоты, чем в мышце нормальной лягушки в аналогичных условиях опыта. Посмертное окоченение мышцы после эпинефректомии сопровождается значительно меньшим накоплением

молочной кислоты (Avrel, Lengyel). У свинки после раздражения с нерва *m. gastrocnemius* после прекращения сокращений содержание молочной кислоты в мышце составляет 0,310%. В икроножной мышце эпинефректомированной свинки в аналогичных условиях опыта определяются всего 0,085% молочной кислоты. Если раздражать до истощения мышцу эпинефректомированного животного после введения ему кортина, содержание молочной кислоты в ней несколько увеличивается, но не доходит до нормы. Оно составляет 0,250%. При посмертном окоченении содержание молочной кислоты в мышце нормальной свинки доходит до 0,480%, в мышце свинки эпинефректомированной — до 0,190%, в мышце эпинефректомированной свинки, которой вводился кортин, — до 0,310% (Thaddea).

После эпинефректомии содержание ацетальдегида в мышце уменьшается (Simon, Kolonitis).

Эпинефректомия вызывает значительное уменьшение содержания гликогена в печени и в мышцах. Исследование, произведенное на различных животных — на крысах, на кроликах, на свинках, на собаках, на обезьянах, на сумчатых, — показало, что у всех животных острая недостаточность надпочечников сопровождается потерей гликогенного запаса. В печени нередко совсем не остается гликогена. В скелетной мышце содержание гликогена тоже уменьшается, но не в такой степени, как в печени. Среди отдельных видов животных особенно выражена потеря гликогена, вызываемая эпинефректомией, у обезьян (Britton). Меньше других животных теряют гликоген после эпинефректомии собаки и крысы, т. е. те же животные, у которых эпинефректомия вызывает и меньшую гипогликемию. Введение кортикальных активных препаратов, наряду с повышением гликемии, увеличивает и содержание гликогена в печени и в мышцах эпинефректомированных животных (Thaddea).

Однако, данные о содержании гликогена в мышцах эпинефректомированного животного не так согласны. Наряду с рядом указаний на потерю мышцами гликогенного запаса, встречаются и указания на сохранение его. Так, Kuschinsky и Nachmansohn считают, что гликоген скелетных мышц эпинефректомированных животных блокирован, предохранен от распада вследствие отсутствия адреналина.

Несомненна роль надпочечника не только для сохранения, но и для ресинтеза гликогена после расходования. Раньше было упомянуто, что ткани эпинефректомированного животного неспособны к захвату сахара, введенного в кровь, который нормальными животными захватывается и перерабатывается в гликоген.

Так же теряется после эпинефректомии способность к захвату и переработке молочной кислоты. Введенный в вену

лактат у эпинефректомированного животного долгое время остается в крови, тогда как в норме лактат очень быстро из крови уходит. Гликоген, истраченный мышцами во время работы, не восстанавливается во время отдыха (Медведева, Britton). Введенное введение сахара у эпинефректомированного животного вызывает длительную гипергликемию, причем содержание гликогена в мышцах не увеличивается (Fernandez, Leloir, Novelli). От введенного введения сахара содержание гликогена в мышце эпинефректомированной собаки не увеличивается (Porges) или увеличивается ничтожно (Pico d'Estrada). Это нарушение способности к синтезу гликогена восстанавливается под влиянием ряда препаратов интерреналовой ткани. Так, кормление эпинефректомированного животного высушенной надпочечниковой корой восстанавливает гликогенный запас в печени и в мышцах (Muraio). Если сахар вводить эпинефректомированному животному вместе с экстрактом Swingle'я и Pfiffner'a, сахар используется мышцами на синтез гликогена (Fernandez, Novelli). У эпинефректомированных свинок *pancortex* способствует использованию на образование гликогена введенной свинке молочной кислоты (Thaddea). Кортикостерон способствует образованию гликогена мышцами эпинефректомированной крысы (Kendall). Запас гликогена в печени эпинефректомированного животного восстанавливается под влиянием кортина (Britton).

Как было упомянуто раньше, Verzar особое значение в развитии надпочечниковой недостаточности приписывает потере способности этеризации фосфорной кислотой. Однако, данные о распределении фосфорных соединений и об изменении содержания их после эпинефректомии разноречивы. Для примера этих противоречий можно привести следующие работы. Ferreira de Mira и da Cruz определяли в мышцах эпинефректомированного кролика количество фосфорных соединений. В нормальной мышце кролика содержание общего фосфора, выраженное в P_2O_5 , составляет 0,2105%, содержание минерального фосфора—0,0369%, пирофосфата—0,057%, креатинфосфата—0,066%. В мышце эпинефректомированного кролика общее количество фосфора колеблется от 0,168 до 0,306%, минерального фосфора—от 0,075 до 0,152%, пирофосфата—от 0,023 до 0,122%, креатинфосфата—от 0,034 до 0,038%. Таким образом, судя по этим данным, характерного изменения распределения фосфорных соединений в мышце эпинефректомии не вызывает. Наоборот, Lang указывает на уменьшение содержания фосфагена в мышцах эпинефректомированных кошек. По данным Moreschi, количество фосфагена в мышцах эпинефректомированной лягушки уменьшается, наряду с прогрессирующей адинамией. Эйкортон, который не продляет жизни эпинефректомированной лягушки, не вызывает увеличения содержания

в мышцах ее креатинфосфата. По моим данным, эпинефректомия вызывает, наряду с потерей гликогена скелетной мышцей, печенью, стенкой кишки, почкой и головным мозгом, также и потерю запаса креатинфосфата и гексозофосфата большинством органов кролика.

Пытаясь объединить данные о влиянии интерреналовой ткани на углеводный обмен в некоторую единую теорию, Verzar приписывает кортикальному гормону антагонизм во влиянии на углеводный обмен с инсулином. Автор этот пишет, что нарушение внутриклеточного фосфорирования объясняет многие нарушения обмена, характеризующие надпочечниковую кортикальную недостаточность. Сюда же он относит нарушение ресинтеза фосфагена и гликогена, быструю потерю гликогена печенью эпинефректомированных животных при голодании, гипогликемию, потерю способности к усвоению молочной кислоты, отсутствие реакции на адреналинизацию, потерю воды и солей в результате парентерального и энтерального введения эпинефректомированному животному сахара. По изложению Verzar'a, эпинефректомия депанкреатизированной собаки ограничивает у нее гликозурию. Однако, не правильное ли было бы объяснить это ограничение гликозурии, если оно действительно существует, не улучшением состояния диабетического животного вследствие устранения антагониста инсулина, а, наоборот, ухудшением состояния животного настолько, что все обменные процессы затухают, в том числе и процесс избыточного и патологического образования сахара? Известны случаи, когда в последние часы жизни депанкреатизированного животного гипергликемия исчезает (Медведева). Такие же случаи известны и в клинике сахарного диабета. Гипергликемия исчезает потому, что диабет кончается, но кончается вместе с жизнью депанкреатизированного животного, т. е. прекращаются все жизненные метаболические процессы, в том числе и процесс образования сахара. Вероятно, таков же механизм „антидиабетического“ эффекта эпинефректомии. Недаром еще Claude Bernard в свое время сказал: „pour être diabétique il faut se bien porter“.

Verzar цитирует Long'a, Luckens'a и Dohan'a, указавших на диабетогенность кортина, и заключает из этого, что в норме инсулин и кортин антагонистичны, причем антагонизм их заключается в противоположном влиянии на образование и распад гликогена. Однако, с этим нельзя согласиться, так как в определенных условиях опыта, особенно на фоне инсулиновой недостаточности, инсулин способствует образованию гликогена, как кортин способствует синтезу гликогена на фоне кортикальной недостаточности. Никакого антагонизма между ним, следовательно, нет.

Влияние кортина на обмен сахара у животных. 9 пунктов:

1. Кортин стимулирует образование сахара.
2. Кортин угнетает образование сахара.
3. Без кортина у животных не образуется сахара в крови.
4. Гипергликемия у животных исчезает при введении кортина.
5. Кортин вызывает депанкреатизированного животного.
6. У нормально развитого животного не проявляется депанкреатизация.
7. У нормальных животных депанкреатизация происходит путем защиты гликогена.
8. Кортин у животных вызывает образование сахара в крови.
9. Адреналин, наоборот, вызывает депанкреатизацию животного.

Эпинефректомированное животное проявляет большую чувствительность к инсулину. Так, у нормальных мышей и крыс инсулиновая интоксикация наступает в половине случаев от введения 0,1—0,2 единицы инсулина на 100 г веса. У эпинефректомированных мышей и крыс для интоксикации достаточно 0,01—0,02 единицы на 100 г веса (Stemmingson). Почему эти данные цитируются, как аргумент физиологического антагонизма между инсулярным и кортикальным гормонами, — непонятно. Если следовать такой логике, если опираться на чувствительность эпинефректомированных животных к различным воздействиям, то придется признать антагонизм кортикального гормона и с гистамином, и с пептоном, и с морфином, и со столбнячным токсином, и с бактериями, — с самыми разнообразными эндогенными и экзогенными веществами, по отношению к которым эпинефректомированное животное проявляет плохую резистентность.

Несмотря на подчеркивание антагонизма между кортикальной и инсулярной тканями, Verzář пишет, что некоторые нарушения обмена у депанкреатизированного животного удается выровнять введением кортина. Как примирить это с „диабетогенностью“ кортина и с „излечением“ диабета эпинефректомией?

Влияние кортина и инсулина Verzář резюмирует в следующих 9 пунктах:

1. Кортин стимулирует синтез гликогена.
2. Кортин увеличивает гликозурию в отсутствии инсулина.
3. Без кортина уменьшается содержание гликогена в печени и сахара в крови, особенно при мышечной работе.
4. Гликозурия после депанкреатизации — результат выпадения защитного для гликогена влияния инсулина.
5. Кортин вызывает гликозурию, исчезнувшую у депанкреатизированного животного после эпинефректомии.
6. У нормального животного кортин по отношению к гликемии не проявляет действия, противоположного действию инсулина.
7. У нормальных животных инсулин вызывает гипогликемию путем защиты гликогена, который не расщепляется, несмотря на присутствие адреналина.
8. Кортин у нормального животного не влияет на содержание сахара в крови и гликогена в печени, так как он способствует только нормальному образованию гликогена; это — не раздражение, а условие образования гликогена.
9. Адреналин, наоборот, есть раздражитель, и поэтому у нормального животного он действует на гликемию, расщепляя гликоген.

В этих пунктах, приводимых Verzář'ом в виде резюме изложения роли коры надпочечника в углеводном обмене, легко видеть ряд противоречий и ряд указаний, не соответствующих действительности. Например, пункт первый ясно противоречит пункту восьмому. Пункт седьмой противоречит предыдущему изложению, где инсулину приписывается влияние, усиливающее распад сахара и, следовательно, расход, а во все не защиту гликогена. В пункте девятом написано, что адреналин расщепляет гликоген. Однако, хорошо известно, что адреналин ферментативной способностью по отношению к полисахарам не обладает, и гликогена он, конечно, не расщепляет. Правда, приводя в ход механизмы, обуславливающие гликогенолиз, адреналин вызывает уменьшение содержания гликогена в печени. Однако, сам он ни в какую реакцию с гликогеном при этом не вступает.

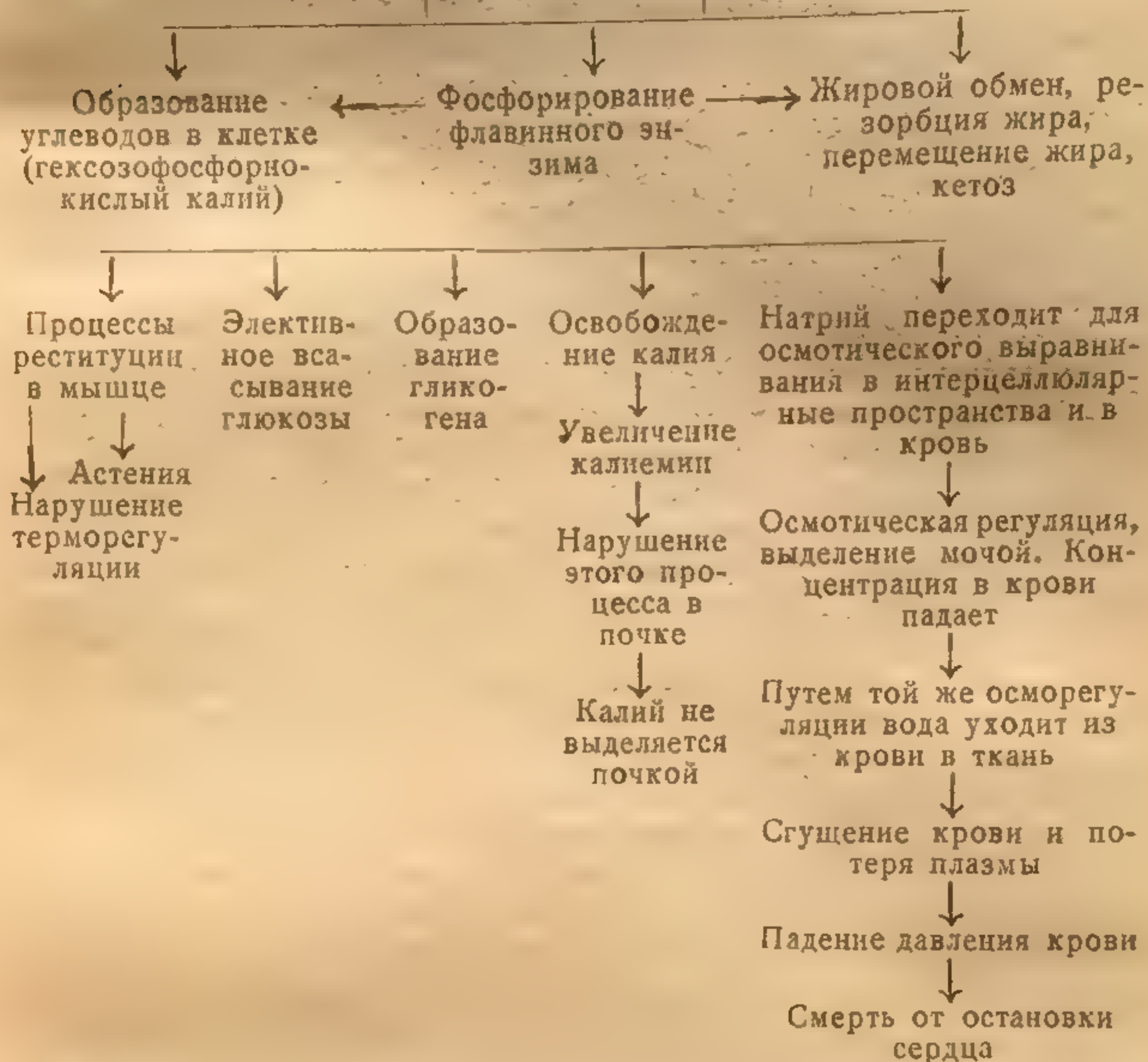
„Наша теория говорит,—пишет Verzář,—что кортин не есть гормон водного, натриевого, калиевого или сахарного обмена, но относится к гораздо более общей фундаментальной функции клеточного обмена. Мы признаем его функцию в реакциях фосфорирования, при дефектности которых нарушаются интермедиарное образование гексозофосфорных эфиров в процессе реституции в мышцах, селективная резорбция глюкозы, образование гликогена, образование фосфатидов в обмене, всасывании и транспорте жира. Особенно важно, что перестают образовываться те ферменты интермедиарного углеводного обмена, которые включают в себе простетическую группу из фосфорированного витамина В. Прекращение образования желтого фермента приводит к смерти“. „В заключение мы постараемся объединить последствия эпинефректомии в одну схему, как это раньше старались делать другие (например, Britton, Silvette, Klein 1938), причем мы захватываем в схему больше изменений функций и обмена веществ, чем это было возможно раньше (см. схему на стр. 411).

Мы видим в кортине вещество, влияющее на общий обмен клетки. Влияние связано с оксиредукционным фосфорированием. Мы не даем точной локализации, которая сейчас для основного клеточного обмена невозможна. Все процессы, при которых оксиредукционное фосфорирование имеет значение, нарушаются. Так становятся понятными нарушение реституции в мышечном обмене, недостаточное образование гликогена, исчезновение избирательного всасывания углеводов из кишок, нарушение всасывания и перемещение жира. Следствием этого могут быть нарушения водного хозяйства и обмена натрия. По отношению к обмену калия кажется наиболее вероятным, что нарушение его связано с углеводным обменом. Задача ближайшего исследования—выяснить это взаимоотношение.

Процессы
реституции
в мышце
↓
Астения
Нарушение
терморегу-
ляции

„Специфическое на-
и калия“ существу-
ми явлениями. Асте-
ное следствие нар-
кровообращения—сл-
кости. Поскольку м-
его близкое родство
шении функции желе-
лений,—приходим м-
молекулы половых м-
щает ему сродство
вторичные половые
моя собирается в
и возбуждает

Схема Verzar'a: Влияние недостатка кортина на разные обменные процессы и органические функции.
Адреналектомия (отсутствие кортина) ведет к нарушению оксиредукционного фосфорирования



„Специфическое нарушение проницаемости для ионов натрия и калия“ существует, но это должно быть увязано с прочими явлениями. Астения и нарушение терморегуляции—вторичное следствие нарушения углеводного обмена, нарушение кровообращения—следствие нарушения распределения жидкости. Поскольку мы знаем химическую природу кортина, его близкое родство с половыми гормонами, что при нарушении функции железы ведет к нарушению и в этом направлении,—приходим мы еще к другой точке зрения. Отличие молекулы половых гормонов от дезоксикортикостерона сообщает ему сродство к тем клеткам, которые обуславливают вторичные половые признаки. Благодаря этому сродству, гормон собирается в данных клетках в большой концентрации и возбуждает там обменные процессы, которые сексуально

индифферентный кортин во всех клетках поддерживает на определенном уровне. Рост петушьего гребня есть, таким образом, не что иное, как усиленное действие кортина на ткани, обладающие специальным сродством к тестостерону. Эстральное изменение слизистой оболочки матки—общее действие кортина, но избирательно в этом месте усиленное, благодаря сродству к эстрону. Разница в молекуле обуславливает, таким образом, не разнообразное действие, а только разную способность к связыванию определенных клеток. Так изучение физиологии коры надпочечника делает еще один шаг вперед в понимании клеточного обмена“ (Verzár).

Мною в лаборатории Богомольца был получен препарат из кортикальной ткани надпочечника, оказывающий влияние на все фазы углеводного обмена. Этот препарат, названный мною кортикалином, оказывает влияние на все фазы углеводного обмена у нормального и у эпинефректомированного животного. Введенный парентерально, он вызывает гипогликемию, иногда очень глубокую, когда в крови остаются едва определимые следы сахара.

Действующее вещество, извлекаемое из надпочечниковой коры подкисленной водой и осаждаемое стеариновокислым натрием, специфично именно для интерреналовой ткани. Если бы это был не гормон, а какой-нибудь общий продукт обмена, аналогичное влияние должны были бы оказывать экстракты, приготовленные тем же способом из других тканей. Этого нет. Экстракт мышц не только не вызывает гипогликемии, но, наоборот, оказывает выраженное гипергликемизирующее влияние. Содержание сахара в крови через 4 часа после введения мышечного препарата с среднего уровня в 126 мг% повышается до 221 мг%. После введения аналогичного препарата, полученного из легкого, печени, желудка, кишки, поджелудочной железы, лимфатических узлов, гипофиза, раковой опухоли, гликемическая „кривая“ имеет вид почти прямой линии, т. е. содержание сахара в крови не меняется. Это сравнение влияния экстрактов разных тканей с влиянием экстракта интерреналовой ткани позволяет приписать кортикалину специфичность именно для интерреналовой ткани.

Кортин и кортикалин получают из одного материала. И названия их похожи. Однако, и по химическому составу, и по физиологическому влиянию это вещества разные.

Кортикалин, как настоящий гормон, лишен видовой специфичности. Извлеченный из коры надпочечника барана, быка, свиньи, он проявляет одинаковую активность по отношению к кроликам, собакам, мышам, крысам. Даже при большой отдаленности видов кортикалин сохраняет гормональную активность. Кортикалин, полученный из интерреналовой ткани акулы

Средиземного моря, при подкожном введении кролику понижает концентрацию сахара в течение 3,5 часа на 38—72 мг⁰/₁₀₀.

Кортикалин не есть депонированный надпочечником инсулин. Химически это вещества разные. Обработка надпочечниковой коры по методу экстракции инсулина дает препарат неактивный. И, наоборот, обработка поджелудочной железы по методу извлечения кортикалина дает тоже препарат неактивный. Таким образом, по растворимости и осаждаемости инсулин и кортикалин различны. Это различие еще больше подчеркивается тем, что как бы ни была глубока кортикалиновая гипогликемия, она никогда, в противоположность инсулиновой гипогликемии, не сопровождается ни явлениями интоксикации, ни так называемым „гипогликемическим шоком“, ни „гипогликемическими судорогами“.

Действие кортикалина самостоятельно и независимо от действия инсулина. Гипогликемизирующая активность его сохраняется и у депанкреатизированных животных в разные фазы развития диабета.

Кортикалин представляет собой гормон, способствующий анаболической, синтетической фазе углеводного обмена, не расщеплению, не сжиганию, а именно синтезу сахара. Если бы сахар, исчезнувший под влиянием кортикалина из крови, подвергался бы усиленному расщеплению, в крови, в тканях, или в моче должны были бы хотя бы временно улавливаться продукты расщепления сахара—молочная кислота, кетоновые тела, вообще безазотные углеродные соединения. Но увеличения концентрации молочной кислоты при кортикалинизации нет. Так же нет и увеличения содержания в крови кетоновых тел. Содержание некоагулирующих углеродных соединений, т. е. продуктов сахарного распада в тканях под влиянием кортикалина не только не увеличивается, но в большинстве органов уменьшается. Уменьшается и выделение углеродных соединений почками. Так, у контрольных собак, при обычном смешанном питании карбонурический коэффициент C/N в среднем равен 0,72, у собак после введения кортикалина—0,50.

Гликолиз тканей, изолированных от кортикалинизированного животного, как и гликолиз тканей в среде, содержащей кортикалин, оказывается слабее, чем гликолиз тканей при тех же условиях, но без воздействия кортикалином.

Таким образом, определение тканевого хромового индекса, т. е. концентрации некоагулирующих углеродных соединений, определение карбонурии, лактацидемии, ацетонемии, гликолиза тканей кортикалинизированного животного и гликолиза тканей контрольного животного в присутствии кортикалина согласно показало, что кортикалин ограничивает расщепительную фазу сахарного обмена.

Кортикалин ограничивает и сжигание сахара. Газообмен животного, которому вводится кортикалин, всегда уменьшается. Так, контрольная крыса за час на 1 кг веса выделяет в среднем 337 мл углекислого газа, после введения кортикалина — 224 мл. Это влияние кортикалина специфично, как и влияние его на гликемию. Аналогично приготовленный экстракт гипофиза оказывает противоположное влияние. Он вызывает усиление газообмена с средней величины 375 мл выдыхаемого углекислого газа до 833 мл на 1 кг за час.

Ограничивая расщепительную и дыхательную фазы сахарного обмена, кортикалин в значительной мере усиливает синтетическую его фазу. Это влияние отчетливо выражено в условиях нормального спокойного обмена и еще более отчетливо в условиях повышенных требований и ограниченных возможностей синтеза — в условиях мышечной работы и надпочечниковой недостаточности.

У нормальных животных под влиянием кортикалина увеличивается содержание гликогена во всех исследованных органах. Так, в печени крысы после введения кортикалина содержание гликогена увеличивается с 531 мг% до 1065 мг%, т. е. оно удваивается. В скелетной мышце крысы оно тоже удваивается, повышаясь в среднем с 259 мг% до 469 мг%. В органах нормального кролика содержание гликогена после введения кортикалина увеличивается: в печени с средней величины 1139 мг% до 1608, в почке с 419 до 817, в кишке с 591 до 792, в скелетной мышце с 490 до 735, в головном мозге с 693 до 845 мг%.

Особенно характерно влияние кортикалина на синтез гликогена во время мышечной работы. Хорошо известен факт траты печеночного гликогенного запаса во время работы. У мыши даже при умеренной мышечной работе содержание гликогена в печени уменьшается в течение часа работы больше, чем вдвое — уменьшение в среднем с 580 мг% до 210 мг%. Во время отдыха после работы гликогенный запас печени постепенно восстанавливается. Но восстановление это идет медленно. Если же животному перед работой ввести кортикалин, восстановление истраченного гликогенного запаса совершается настолько быстро и полно, что в печени, взятой непосредственно после работы, содержание гликогена оказывается не только не уменьшенным, как это было у контрольной мыши, но даже несколько увеличенным, по сравнению с содержанием гликогена в печени мыши в покое. Таким образом, в условиях кортикалинизации расходование печеночного гликогена компенсируется немедленным его ресинтезом.

В мышце нормального животного при умеренной работе ресинтез истраченного гликогена совершается настолько бы-

стро, что содержание его во время умеренной работы несколько увеличивается. Еще больше увеличивается оно во время отдыха после работы. Так, среднее содержание гликогена в мышцах мыши в покое составляет 250 мг/о, непосредственно после работы—370 мг/о, после отдыха—440 мг/о. Кортикалин не меняет в основном этого процесса. Но содержание гликогена в мышце мыши и в покое, и непосредственно после работы, и после отдыха у кортикалинизированного животного превышает содержание гликогена в мышцах мыши контрольной. Таким образом, и по отношению к мышцам кортикалин проявляет такое же влияние, как и по отношению к печени,—усиление ресинтеза гликогена, истраченного во время работы.

Этот процесс ресинтеза тяжело нарушается при надпочечниковой недостаточности. Печень эпинефректомированного животного во время работы тратит гликогенный запас и не восстанавливает его во время отдыха. После отдыха содержание гликогена остается на таком же низком уровне, на каком оно было у животного утомленного. Если же эпинефректомированному животному перед работой вводить кортикалин, ресинтез гликогена во время работы начинает идти настолько быстро и полно, что в печени, взятой непосредственно после работы, оказывается гликогена столько же, сколько его было у животного в покое, и в 2,5 раза больше, чем у животного эпинефректомированного и утомленного без введения кортикалина. Таким образом, кортикалин выравнивает недостаточность ресинтеза, причиненную эпинефректомией.

Таково же влияние кортикалина на синтез гликогена в мышцах эпинефректомированных животных. Способность к ресинтезу после эпинефректомии теряется мышцей так же, как и печенью. Вместо увеличения содержания гликогена в мышце, как это происходит в мышце нормального животного, у животного эпинефректомированного при умеренной мышечной работе мышца теряет гликогенный запас и не восстанавливает его во время отдыха. Но если животному вводить кортикалин, способность к ресинтезу возвращается к норме: содержание гликогена во время работы не только не уменьшается, но даже увеличивается по сравнению с содержанием его в покоящейся мышце. Как и у нормального животного, это содержание гликогена остается увеличенным и после отдыха после работы. Таким образом, нарушение репарационной фазы обмена в мышце, вызванное эпинефректомией, восстанавливается кортикалином, как оно восстанавливается в печени.

Кортикалин способствует также синтезу и ресинтезу фосфорного эфира креатина—фосфагена. После введения кортикалина нормальному кролику содержание фосфагена, как видно из прилагаемых числовых данных, увеличивается во всех

исследованных органах — в сердце, печени, почке, кишке, скелетной мышце, головном мозге.

Содержание фосфора креатинфосфата (в мг ^{0/0}) в						
	сердце	печени	почке	кишке	мышце	мозге
контрольного животного	7,4	3,9	4,0	9,8	3,9	7,9
кортикалинизированного животного	15,0	7,6	11,9	11,6	13,6	12,7

Особенно сильно влияние кортикалина на содержание фосфагена в почке, где количество его утраивается, и в скелетной мышце, где количество его увеличивается в 3,5 раза.

Как и по отношению к гликогену, влияние кортикалина на содержание фосфагена особенно выражено в условии нарушенного синтеза и в условии повышенного требования синтеза, в условии повышенного распада, т. е. при надпочечниковой недостаточности и при мышечной работе.

После эпинефректомии многие органы теряют запас креатинфосфата. В скелетной мышце после эпинефректомии содержание фосфора фосфагена уменьшается с 3,9 мг^{0/0} до 3,2, в почке с 4,0 до 1,6, в головном мозге с 7,9 до 4,3 мг^{0/0}. Если же эпинефректомированному животному вводить кортикалин, содержание фосфагена в названных тканях не только увеличивается до нормы, но и значительно превосходит норму. Так, в скелетной мышце эпинефректомированного и кортикалинизированного животного содержатся в среднем 6,6 мг^{0/0} фосфора фосфагена, в головном мозге — 13,3, в почке даже 22,8 мг^{0/0}. Таким образом, кортикалин восстанавливает способность к синтезу креатинфосфата, нарушенную эпинефректомией.

Усиление синтеза креатинфосфата у нормальных животных под влиянием кортикалина особенно выражено при мышечной работе, связанной с тратой фосфагена. Данные о влиянии кортикалина на ресинтез креатинфосфорной кислоты во время мышечной работы и после мышечной работы приведены в следующей таблице.

Содержание фосфора креатинфосфата (в мг ^{0/0}) у мышей в			
Контрольные животные:	мышце	печени	мозге
Покой	23	27	29
Утомление	18	12	37
Отдых	24	17	79
Кортикалинизированные животные:			
Утомление	32	30	50
Отдых	84	42	85

Из этих данных видно, что во время работы мышца мышцы тратит запас фосфагена. Содержание его уменьшается. Но в течение часового отдыха содержание фосфагена возвращается к исходному уровню—к уровню покоя. Если животному перед работой вводить кортикалин, ресинтез фосфагена идет настолько быстро, что совершенно маскирует трату его. В мышце, взятой от кортикалинизированной мышцы непосредственно после работы, содержание фосфагена оказывается большим не только, чем у утомленной контрольной мышцы, но и большим, чем у контрольной мышцы в покое. Во время отдыха усиленный синтез продолжается, так что содержание фосфагена в мышце кортикалинизированной мышцы в 3,5 раза превосходит содержание его в покоей мышце контрольного животного.

В печени нормальной мышцы во время мышечной работы фосфагенный запас тратится в большей мере, чем в мышце. При мышечной работе печень теряет больше половины фосфагена. Во время отдыха запас этот начинает восстанавливаться. Но восстановление идет медленно, так что через час после работы в печени еще мало фосфагена—значительно меньше, чем в печени животного в покое. Если же перед работой животному ввести кортикалин, ресинтез истраченного фосфагена совершается настолько быстро, что на высоте утомления в печени кортикалинизированной мышцы оказывается фосфагена значительно больше не только, чем в печени утомленного контрольного животного, но и чем в печени контрольного животного в покое. Во время отдыха после работы этот усиленный синтез продолжается. В то время, как в печени контрольного животного репарация еще далеко не доводит содержания фосфагена до уровня покоя, в печени кортикалинизированного животного содержание его уже в полтора раза превышает уровень покоя.

Синтез фосфагена усиливается кортикалином и в головном мозге: в головном мозге кортикалинизированного животного в состоянии утомления и после отдыха фосфагена больше, чем в головном мозге контрольного утомленного и отдохнувшего животного.

Аналогично влияние кортикалина на синтез другого эфира фосфорной кислоты, имеющего важное значение в углеводном обмене и при мышечной работе,—на синтез сахарного эфира фосфорной кислоты. Так же, как и по отношению к синтезу гликогена и фосфагена, кортикалин способствует этой этеризации в условии ограниченной возможности и в условии повышенного требования—при надпочечниковой недостаточности и при мышечной работе.

обмена. Его активное участие в углеводном обмене отчетливо контрастирует с его почти полной индифферентностью по отношению к обмену белковому. Белковый и азотный состав органов очень мало меняется от введения кортикалина, как мало он меняется и после эпинефректомии. Активная роль кортикалина в углеводном обмене контрастирует так же с его индифферентностью по отношению к водному и солевому обмену, в чем кортикалин отличается от некоторых стероидных компонентов интерреналовой ткани.

Таким образом, кортикалин—гормон, способствующий синтетической репарационной фазе углеводного обмена, т. е. гормон, способствующий отдыху,—заслуживает названия „гормона отдыха“ (Медведева).

На основании данных о роли коры надпочечника в регуляции углеводного обмена, на основании нарушений всего хода углеводного обмена и утилизации сахара при надпочечниковой недостаточности, Богомольцем в 1938 году была выдвинута теория о существовании самостоятельной клинической формы „интерреналового диабета“, где нарушения сахарного обмена, напоминающие по симптомам диабет панкреатический, развиваются на фоне клинической картины недостаточности надпочечниковой коры. Вероятно, к такому интерреналовому диабету относятся клинические случаи, описанные Bauer'ом: гипергликемия при клинической картине недостаточности надпочечников. Reiss и Schott наблюдали случай излечения диабета удалением кистозно-перерожденного надпочечника. Обычно в западной литературе такие случаи стараются подвести под рамки взаимоотношений надпочечника и поджелудочной железы в форме антагонизма, взаимного или одностороннего угнетения одной железы другою. Не правильнее ли было бы не искать этих искусственных и надуманных антагонизмов, а связать диабет действительно с гипофункцией или дисфункцией интерреналовой ткани, участие которой в углеводном обмене теперь ни у кого не должно вызывать сомнения? Не правильнее ли было бы подобные случаи инсулинорезистентного диабета рассматривать как диабет интерреналовый?

Применение кортикальных препаратов в эксперименте и в клинике

Многие попытки экспериментального применения кортикальных препаратов были упомянуты раньше. Поэтому на значении кортикальных препаратов для сохранения жизни эпинефректомированным животным, для воздействия на некоторые нарушения обмена, характерные для надпочечниковой недостаточности, я сейчас останавливаться не буду.

Я изложила данные Verzár'a и его сотрудников и его теорию более подробно, может быть, чем они того заслуживают. Но книга Verzár'a, опубликованная в 1939 году и носящая столь многообещающее название, как „Функции коры надпочечников“, отражает до известной степени господствующие в современной эндокринологии довольно запутанные и не всегда достаточно обоснованные и продуманные воззрения на физиологическую роль интерреналовой ткани. Verzár со своей книгой вносит еще большую путаницу. Не менее запутаны и данные различных авторов о действии препаратов из коры надпочечника.

Особого внимания заслуживают попытки воздействовать кортикальными препаратами на некоторые интоксикации. Кортикальные препараты повышают устойчивость эпинефректомированных животных к гистамину и к морфину. Однако, этот факт нельзя рассматривать, как проявление детоксицирующей способности кортикального гормона. Влияние это выражено только по отношению к эпинефректомированным животным. Оно не распространяется на нормальных животных, т. е. влияние это определяется более или менее успешной компенсацией отсутствующей железы.

Кортидин препятствует развитию тиреоидной интоксикации, вызванной у свинки введением тироксина или гипофизарного тиреостимулина. Так, введение кортидина задерживает тиреогенные повышение газообмена и потерю печеночного гликогена. Вероятно, влияние его локализуется в периферических тканях, так как в условии введения гипофизарного тиреотропного гормона морфологическое проявление стимуляции щитовидной железы после введения кортидина сохраняется, несмотря на задержку развития симптомов тиреотоксикоза. Влияние кортикального гормона в этом отношении не специфично. Такое же торможение развития тиреотоксикоза можно получить введением большого количества аскорбиновой кислоты и глицина (Oehme). „Антитиреоидное“ влияние вообще свойственно многим веществам—витаминам А, В и С, дийодтирозину, неорганическому иоду, солям меди и железа. Витамин С препятствует тиреогенному повышению газообмена (Kreitmair) и тиреогенной потере гликогена (Hirsch, Altenburger).

Кортикальный гормон, особенно в комбинации с витаминами В и С, предохраняет от развития язвы желудка, вызываемой в эксперименте выведением через фистулу кишечного сока и отравлением атофаном (Bertbi-Ribolo, Belgrano).

Экспериментальная интоксикация дифтерийным ядом вызывает изменения в коре надпочечника в виде усиления секреции, гиперемии, кровоизлияния, исчезновения липоидов, очагового омертвения. Поэтому, в виду повреждения над-

почечника, было сделано много попыток воздействия на дифтерийную интоксикацию гормональными препаратами кортикального вещества. Эти опыты у отдельных авторов дали противоречивый результат. Введением кортидина с аскорбиновой кислотой, по сообщению Thaddea, удается облегчить явления дифтерийной интоксикации у свинки, предотвратить изменения в сердце и спасти животное от гибели. Но ни гормон, ни витамин, вводимые отдельно, защитного влияния против дифтерийной интоксикации не оказывают. Свинки, отравленные 0,1 см³ токсина на 1 кг веса, погибают в течение 50 часов. Но если за два дня до отравления вводить по четыре раза в день по 3 см³ pancortex'a и по 150 мг аскорбиновой кислоты, свинки выживают (Dieckhoff, Laurentius). Однако, успех такого лечения непостоянен. Berger не имел никакого успеха при попытке ослабить экспериментальную дифтерийную интоксикацию витамином и кортикальным гормоном. Свинки контрольные и свинки, которым вводился pancortex с витамином С, погибли от дифтерийной интоксикации. Нейтрализации дифтерийного токсина гормоном и витамином *in vitro* тоже нет. В руках Hoffmann-Wülfing'a испытание профилактического влияния и лечебного действия кортидина дало тоже отрицательный результат. Кортидин, вводимый свинке при отравлении дифтерийным ядом, не имеет ни профилактического, ни терапевтического значения, не препятствует развитию дегенеративных и некротических изменений в коре надпочечника и, конечно, не заменяет антидифтерийной сыворотки. При отравлении сублетальной дозой кожная реакция у животных, которым вводился кортидин и которым не вводился кортидин, была одинаковой. Одинаково и в случаях введения кортидина и в случаях без введения кортидина развивались застой в малом круге кровообращения и плевральная экссудация.

Для клинической картины тяжелой формы дифтерии характерны некоторые симптомы, напоминающие симптомы острой надпочечниковой недостаточности. Таковы адинамия, гипотермия, гипотония. У погибших от дифтерии в надпочечниковой коре нередко обнаруживаются признаки перерождения и омертвения. На основании этих наблюдений и на основании некоторых экспериментальных данных, были сделаны попытки лечения дифтерии кортикальными препаратами. Thaddea с успехом применял при лечении дифтерийной интоксикации препарат Swingle'я и Pfiffner'a в больших дозах в комбинации с аскорбиновой кислотой. Успех получался еще более выраженным, если вводить вместе с кортином и с витамином большие количества поваренной соли. По данным Bamberger'a и Wendt'a, полученным на 8 больных злокачественной диф-

терией, кортикальный гормон, вводимый вместе с большим количеством аскорбиновой кислоты, дает улучшение и общего самочувствия больных. Vamberger провел надпочечниковую терапию вместе с сывороточным лечением в 66 случаях злокачественной дифтерии. Из 25 больных без такого лечения или с поздним его применением погибли все. Из 41 больного с ранним применением надпочечниковой терапии погибли 33%. Otto применял кортидин с витамином С в 46 случаях злокачественной дифтерии. При субтоксических формах такое лечение препятствует развитию тромбопении и геморрагического состояния. Но электрокардиограмма остается без перемен. В общем в 20 случаях субтоксической формы дифтерии кортидин с витамином С успеха не принес. Из 11 больных токсической дифтерией, развивающейся с отеком шеи, с опуханием шейных лимфатических узлов, с кровоизлияниями, с токсической тромбопенией, осложненных воспалением почек и миокардитом, в 6 случаях от гормонально-витаминного лечения наблюдалось некоторое улучшение общего состояния. Больные с гипертоксической формой дифтерии, несмотря на кортидинно-витаминное лечение, погибли все. На основании этого опыта, Otto соглашается с мнением Dieckhoff'a и Aschüler'a: сравнительно со специфической сывороточной терапией лечение дифтерии надпочечниковыми кортикальными препаратами стоит мало. Это лечение несколько улучшает состояние капилляров, действует на отек, но не действует на общую интоксикацию.

В последнее время многие клиницисты склоняются к признанию аддисоновой болезни следствием недостаточности интерреналовой ткани. Описанное в 1885 году Thomas'ом Addison'ом и названное его именем заболевание связано в большинстве случаев с туберкулезом надпочечника, реже с сифилисом, с атрофией надпочечника после инфекции, с кистозным или амилоидным перерождением надпочечника. Однако, было бы большой ошибкой считать болезнь Аддисона простой недостаточностью надпочечника. Богомолец указал, что вся картина аддисоновой болезни свидетельствует о глубоком угнетении тонуса симпатической нервной системы. Нередко полная клиническая картина аддисоновой болезни развивается при туберкулезном поражении одного надпочечника, когда во втором надпочечнике не находится никаких изменений. Известно, что потеря одного надпочечника не вызывает серьезной недостаточности, так как секреторная деятельность одной железы вполне может быть компенсирована деятельностью второй железы. У человека известны случаи врожденного отсутствия одного надпочечника, случайно обнаруженного на вскрытии, не вызывающего при жизни

никаких явлений недостаточности. Наконец, описан ряд случаев типичной аддисоновой болезни без всяких изменений в надпочечнике, случаи аддисоновой болезни, при которых при нормальных надпочечниках были обнаружены очаги туберкулеза в солнечном сплетении, богатом хромаффинными клетками. Таким образом, нет достаточного основания рассматривать аддисонову болезнь, как следствие гормональной недостаточности надпочечников. При такой точке зрения совершенно нерациональным было бы хирургическое лечение аддисоновой болезни. Однако, оно нередко дает хороший эффект. Очевидно, дело не в недостаточности, а в дисфункции, в каком-то отравлении, чаще всего туберкулезном отравлении симпатической нервной системы при локализации туберкулезных очагов в надпочечнике, иногда вне надпочечников, в симпатических сплетениях, особенно в симпатических сплетениях брюшной полости. Такая точка зрения вполне объясняет успех хирургического лечения аддисоновой болезни, т. е. успех удаления из организма очага интоксикации (Богомолец).

Некоторые заболевания характеризуются нарушением всасывания жира, напоминающим нарушение резорбции при острой экспериментальной надпочечниковой недостаточности. Таковы „идиопатическая стеаторрея“, целиакия у детей, или болезнь Gee-Harter'a и Heubner'a, нетропическое эндемическое sprue.

Стеаторрея, усиленное брожение в кишечнике, иногда малый размер надпочечников, обнаруживаемый при аутопсии, могут внушить мысль о значении коры надпочечника в развитии этих заболеваний. Verzár, сторонник такого взгляда, пишет: „Мы не имеем других фактов, объясняющих недостаточность всасывания жира и сахара, кроме выпадения функции коры надпочечника“. Однако, если Verzár не знает таких фактов, то это не значит, что их действительно нет. Вряд ли можно согласиться с тем, что недостаточность функции интеренальной ткани есть единственная причина нарушения кишечного всасывания. Наоборот, причин таких очень много помимо надпочечниковой недостаточности. Надо быть очень пристрастным и необъективным, чтобы даже в диетической терапии стеаторреи и целиакии у детей, в терапии, направленной на удаление токсинов из кишок и на замещение кишечной флоры, усматривать доказательство надпочечникового происхождения этих заболеваний. Однако, Verzár считает возможным объяснить успех диетической терапии введением с растительной пищей флавинфосфорной кислоты, т. е., согласно его воззрениям, субституционной терапией.

У взрослых целиакия соответствует нетропическому sprue, заболеванию, замеченному впервые в Дании (Hess-Thaysen 1934), потом в других странах Европы. Заболевание характе-

ризуется нарушением всасывания сахара и жира, похуданием, слабостью. Однако, вряд ли эти симптомы можно приписать недостаточности надпочечника. Слабость и похудание, бывающие, правда, и при надпочечниковой недостаточности, наблюдаются, как всем известно, при всяких хронических нарушениях пищеварения, как результат голодания и отравления всасывающимися из кишечника бактериальными продуктами. Verzar пишет, что при аддисоновой болезни стеаторрея бывает редко, так как хотя бы небольшая часть сохранившейся и функционирующей коры надпочечника у аддисоников обеспечивает правильное всасывание жира. Но разве при sprue нет даже этой небольшой функционирующей части коры надпочечника, чтобы обеспечить правильное всасывание жира? Как же может это заболевание протекать хронически (а оно всегда протекает хронически) при отсутствии коры надпочечника, признаваемой всеми жизненно необходимой?

Попытка лечения sprue кортикальными препаратами успеха не имела (Hansen, Reitschel).

Переходные формы от аддисоновой болезни к sprue Thaddea называет аддисонизмом. Но существуют ли переходные формы между заболеваниями совершенно различными? В противоположность мнению о недостаточности интерреналовой ткани в происхождении нетропического sprue, Hansen главным в заболевании считает первичное нарушение всасывания жира, причин которому бывает много, независимо от недостаточности надпочечниковой коры.

Для тропического sprue характерны те же симптомы, что и для нетропического: кишечные расстройства с нарушением всасывания жира и с чрезмерным брожением в кишках. Rock Steen, наблюдавший в Голландской Индии 120 случаев sprue, находил в клинической картине заболевания черты надпочечниковой недостаточности и с успехом применял кортиновое лечение. Однако, van Lescuwen, наблюдавший больных тоже в Голландской Индии, считает заболевание первичным поражением кишечника без участия надпочечников, van Hees — первичным поражением желудка. Cramer, как на возможный патогенетический фактор тропического sprue, указывает на истощение коры надпочечника вследствие чрезмерных требований терморегуляции в тропиках. Однако, почему чрезмерное требование теплоотдачи (а в тропиках для регуляции теплового обмена главное значение падает именно на выведение избытка тепла из организма) приводит кору надпочечника в состояние истощения? На основании современных представлений о функции коры надпочечника, можно было бы думать о повышенном требовании к коре надпочечника и о возможном истощении ее в условиях напряженной термо-

регуляция
прежде
быть, по
предвар
Если да
в чрез
шаются
у людей
туры—
в этих
отличн
не бол
одинак
надпоч
бывает
к термо
надо ис
от чрез
недост
должна
терапии
sprue
sprue
rie, Co
Castle,
об ави
об изме
Одной
ный диа
сахара
сколько
дення
всасы
описыв
нием к
чивает
у жив
теории
фактор
Раньше
томов
азотем
ных кор
испыт
веннад
вызыв
сбущен
при эт
мочеви

регуляции, направленной на сохранение тепла, т. е. в условии пребывания в холодной атмосфере. Но трудно себе представить, почему терморегуляция при высокой внешней температуре предъявляет высокое требование к интерреналовой ткани. Если даже предположить, что при тропическом *sprue* дело в чрезмерном требовании терморегуляции, то почему не истощаются надпочечники и почему не бывает тропического *sprue* у людей, работающих в условиях высокой внешней температуры — в горячих цехах, в забоях, в кочегарках? Перегревание в этих условиях бывает, но оно имеет другую, совершенно отличную от *sprue* форму. Туземное население тропиков не боится *sprue*. Это болезнь европейцев. Почему же при одинаковых условиях терморегуляции только европейский надпочечник оказывается несостоятельным? И почему *sprue* бывает и не в тропиках, где нет чрезмерных требований к терморегуляции? Вероятно, для понимания патогенеза *sprue* надо искать других причин, помимо истощения надпочечников от чрезмерной терморегуляции. Если теория надпочечниковой недостаточности при *sprue* правильна, гормональная терапия должна давать хороший результат. Но успех кортиновой терапии *sprue* весьма сомнителен. Успех дрожжевой терапии *sprue* (Stadler, Dunlopp, Brull, Parsons, Bennett, Hunter, Comrie, Cook, Castle, Lawson, Payne) наводит на мысль скорее об авитаминозе или о гиповитаминозе при *sprue*, может быть, об изменении характера брожения в кишках.

Одной из форм нарушения всасывания сахара есть почечный диабет. Клубочковый фильтрат содержит столько же сахара, сколько кровь (Richards). Но в процессе прохождения клубочкового фильтрата по почечным канальцам сахар всасывается почечным эпителием обратно (Paulson). Hoff описывает случаи ограничения ренального диабета под влиянием кортикостерона. Так же кортикальный гормон ограничивает или вовсе ликвидирует флоридзиновую гликозурию у животных. Hoff приводит эти данные в подтверждение теории Verzar'a о роли гормона интерреналовой ткани как фактора фосфорирования для всасывания сахара.

Раньше было упомянуто, что одним из постоянных симптомов острой надпочечниковой недостаточности является азотемия, и что эта азотемия понижается от введения активных кортикальных препаратов. Landberg, Spitzbaum и Dworęcki испытывали влияние кортикальных препаратов на азотемию ненадпочечникового происхождения (16 больных). Кортидин вызывает понижение нефритической азотемии и азотемии, обусловленной усилением гистолиза. Содержание мочевины при этом несколько увеличивается в результате улучшения мочевинообразовательной функции печени.

Богорад считает, что при пернициозной анемии функция надпочечников может быть значительно пониженной. Печеночная терапия, благотворно влияющая на кроветворение при бирмеровской анемии, не оказывает никакого влияния на пигментацию кожи, наблюдаемую при этом заболевании. Гиперпигментация кожи слабеет и исчезает под влиянием кортина.

Новаковская отмечает благоприятное влияние кортина на волчаночные язвы слизистой оболочки рта. Введение кортина способствует рубцеванию язв под действием тех средств, которые без применения кортина были неактивными.

Grüneberg применял кортин при лечении вульгарного псориаза.

Идея о значении надпочечников в патогенезе травматического шока принадлежит Brown-Séguard'у (1852). Наблюдения, натолкнувшие его на эту мысль, — значительный прилив крови к надпочечникам после половинной перерезки спинного мозга. Однако, в то время это предположение не привлекло к себе внимания. Много лет спустя сравнение некоторых симптомов травматического шока и симптомов надпочечниковой недостаточности восстановило снова идею о значении надпочечников в патогенезе шока. В 1908 г. Lvenson обратил внимание на надпочечник в случаях неожиданного коллапса и смерти, когда на вскрытии был обнаружен тромбоз вен обоих надпочечников. В 1915 г. Corbett связал патогенез шока с истощением надпочечников. Вскоре после этого Sweet описал развитие типичного шока у животных после удаления надпочечников. Это сходство состояния животного в ближайшие после эпинефректомии часы с шоковым состоянием было подтверждено дальнейшими наблюдениями (Banting, Lucas, Swingle, Loeb, Harrop, Zwemer, Blalock).

Swingle искал признаков надпочечниковой недостаточности в некоторых случаях шока военного времени, когда несерьезное ранение и незначительное кровотечение иногда приводят человека в состояние тяжелого, смертельного шока. Действительно, при травматическом шоке имеются некоторые симптомы острой надпочечниковой недостаточности: уменьшение массы плазмы, увеличение концентрации калия в крови, неспособность кровяного русла удерживать введенные солевые растворы, гипотония. При обоих патологических состояниях наблюдаются гиперемия брюшных внутренних органов, особенно слизистой оболочки кишок, изменения капиллярной проницаемости.

Попытки профилактики и лечения шока кортикальными препаратами имеют некоторый успех. В эксперименте при шоке, вызванном кровопусканием или манипуляциями на кишечнике, у животных, которым предварительно вводился кортикальный

экстракт, артериальное давление падало не так глубоко, как у контрольных животных. От тяжелого шока животные погибали, несмотря на введение кортикального экстракта, но не так быстро, как контрольные (Heffrich, Cassels, Cole). По данным Горева (из лаборатории Богомольца), введение кортикалина повышает кровяное давление у кошки в состоянии травматического шока. Предварительное введение кортикального экстракта ослабляет анафилактический шок (Dragstedt, Mills, Mead), продляет жизнь животных после введения им водной вытяжки содержимого непроходимой кишки (Heuer, Pindus). Кортикальный экстракт облегчает у животных весьма тяжелое состояние, вызываемое непроходимостью кишок (Pfeiffer, Wohl, Burns).

Теперь различные кортикальные препараты с различным успехом применяются при послеоперационном шоке, при шоке, вызванном большой потерей крови, при молниеносном сепсисе, при непроходимости кишок, при остром панкреатите, при прободении язв желудка и кишок. Однако, успех такого лечения, по понятным причинам, весьма непостоянен.

В 1944 г. А. А. Богомольц написал о шоке и о значении надпочечника в патогенезе шока так: „В явлениях шока во втором и третьем его периоде (в периоде угнетения и истощения), в функции нервной системы доминирует картина адинамии.

Каковы причины этой адинамии? Является ли она только следствием потери биотонуса клеточных элементов организма в зависимости от нарушения их нормальной иннервации, или же в основе этих явлений адинамии лежат глубокие нарушения внутриклеточного обмена? Последнее предположение нам кажется весьма вероятным.

Как известно, литература по патогенезу шока весьма богата работами, объясняющими шок истощением внутрисекреторной деятельности мозгового вещества надпочечников. Однако, хотя в мозговом веществе надпочечников патоанатомы обнаруживают нередко весьма значительные патологические изменения, повидимому, можно считать, что не гипоадренализм является причиной ареактивности нервной системы, и в первую очередь симпатической нервной системы, при шоке.

Мне кажется, что как клиницисты, так и патологи, несмотря на наличие тяжелых деструктивных изменений в коре надпочечника при шоке, до настоящего времени обращают недостаточно внимания на роль коркового вещества надпочечников, как возможной причины тяжелых нарушений внутриклеточного обмена веществ, ведущих к угнетению жизнедеятельности клеток.

В настоящее время, благодаря работам проф. Н. Б. Медведовой, мы знаем, что вырабатываемый корой надпочечников „гормон отдыха“ — кортикалин — играет весьма важную роль в обра-

зовании в организме креатинового и сахарных эфиров фосфорной кислоты, — веществ, динамогенное значение которых теперь уже общепризнано. Есть все основания для того, чтобы при изучении патогенеза шоковых состояний было обращено внимание на вопрос о том, не задержка ли образования в организме креатинового и сахарных эфиров фосфорной кислоты является если не единственной, то, по крайней мере, одной из причин глубокого угнетения функций организма.

Весьма вероятно, что угнетение внутрисекреторной деятельности коры надпочечников возникает в организме вторично, как результат тяжелых нарушений функции нервной системы, но неизбежность реперкуссии на нервную систему нарушений внутрисекреторной деятельности коры надпочечников совершенно очевидна. Ее очень легко наблюдать на животных, подвергнутых удалению надпочечных желез. Клиническая картина состояния таких животных, предшествующая их смерти, весьма напоминает терминальные периоды шоковых больных с явлениями тяжелого переутомления и истощения нервной системы.

Мы знаем, какую огромную роль в патогенезе адинамии может играть недостаточность коркового вещества надпочечников. Вопрос о нарушении образования креатининового и сахарных эфиров фосфорной кислоты при шоке до сих пор, повидимому, не разрешен.

Мне неизвестно даже, ставился ли этот вопрос в экспериментальной и клинической патологии в соответственной литературе. В нашем институте проф. Н. Б. Медведева наблюдала, что при травматическом шоке содержание креатин-фосфата в тканях, особенно в мышцах и в почках, уменьшается.

В настоящее время я почти не располагаю экспериментальными данными, которые давали бы мне право утверждать, что высказанная мною гипотеза о весьма большом значении недостаточности внутренней секреции коры надпочечника в генезе явлений тяжелого шока может считаться достаточно обоснованной. Однако, все, что нам известно о физиологическом значении коры надпочечников, говорит в пользу этой гипотезы. Я бы мог к этому прибавить немногочисленные пока наблюдения, сделанные в нашем институте проф. Н. Н. Горевым, что с помощью кортикалина во многих случаях удается вывести животное из состояния шока. Восстановление до нормальной высоты кровяного давления происходит у таких животных несравненно более медленно, чем то повышение кровяного давления, которое мы наблюдаем при впрыскивании адреналина. Также в противоположность вызываемому адреналином повышению кровяного давления, это восстановление нормального давления крови у шоковых животных под влиянием кортикалина обнаруживает значительную устойчивость.

Мне хочется упомянуть здесь также и о наблюдениях некоторых авторов, указывающих на накопление в крови при шоке аденозинтрифосфата. Некоторые авторы пытались придать этому веществу даже значение шокового токсина. С этим едва ли можно согласиться. Однако, не следует проходить мимо факта повышения содержания в крови при шоке аденозинтрифосфата, так как вещество это, как известно, играет весьма важную роль в образовании сахарных и креатинового эфиров фосфорной кислоты. Не указывает ли накопление аденозинтрифосфата на то, что вещество это уже не утилизируется организмом для образования этих важнейших для жизненных функций клеток динамогенных веществ?

Поскольку образование этих веществ находится, как показали работы Н. Б. Медведевой, в значительной зависимости от наличия в организме кортикалина, можно было бы предполагать, что накопление аденозинтрифосфата в крови при шоке является одним из тестов функциональной недостаточности коркового вещества надпочечников. Совершенно понятно, что попытки терапии должны быть направлены в сторону прежде всего временного замещения функции коркового вещества надпочечников посредством повторных введений одного из гормонов коры надпочечников—кортикалина“ (Богомолец, Медицинский журнал АН УРСР, 1944).

МОЗГОВОЕ ВЕЩЕСТВО НАДПОЧЕЧНИКА

Мозговое вещество надпочечника, медуллярная субстанция, адреналовая ткань состоит из мелких, неясно отграниченных одна от другой клеток, местами сливающихся в синцитиальные образования. Форма клеток кажется то вытянутой, то округленной, то яйцевидной, то цилиндрической. Возможно, что это разнообразие формы—артефакт, так как мозговое вещество надпочечника легко деформируется в процессе гистологической обработки. Ядро сравнительно с размером клетки велико. В протоплазме содержится тончайшая зернистость, окрашивающаяся хромовой кислотой и хромовокислыми солями в бурокоричневый цвет. Это свойство настолько характерно для клеток мозгового вещества надпочечника и для клеток его аналогов, что часто эти клетки называются хромофильными (Stilling), или хромаффинными (Kohn), или феохромными (Pohl). Эта же самая зернистость хлористым железом окрашивается в зеленый цвет—реакция Vulpian'a. При обычных методах окрашивания препарата зернистость воспринимает основные краски, т. е. окрашивается вместе с ядром.

Кроме феохромного вещества, или хромаффинной субстанции, в протоплазме клеток мозговой части надпочечника содержатся пигментные и мелкие жировые включения.

Нервы в виде Ремакковских волокон распространяются по ходу соединительнотканых перекладин. Часть нервных волокон не доходит до мозгового слоя и заканчивается в кортикальной части свободными, слегка утолщенными концами (Догель). Часть в виде более толстых волокон проходит в глубину медуллярного слоя и образует в нем густую сеть. Некоторые из нервных волокон заканчиваются контактом с симпатическими нервными клетками мозгового вещества. Эти нервные клетки поодиночке или небольшими группами окутываются нервной сетью, так называемой „корзинкой“ Догеля. На границе между мозговым и корковым слоями расположены симпатические нервные клетки. Местами они собираются в узелки, включающие до 100 таких клеток. Крупные, сильно ветвящиеся клетки посылают отростки в глубину медуллярного слоя, образуя еще одну нервную сеть. Другой вид нервных клеток надпочечника, располагающийся на границе двух надпочечниковых тканей, представляет собой мелкие клетки с разветвлениями, не пронизывающими мозгового слоя. Эти обилие и разнообразие нервных приборов—нервных клеток, сплетений, окончаний—имеют большое значение для функции мозгового вещества надпочечника.

Скопления изолированных хромаффинных клеток были найдены в солнечном сплетении (Pende) и в *plexus ramiiformis* (D'Aiutto), в почках (Peperere). В комбинации с кортикальными элементами хромаффинные клетки были обнаружены в симпатическом брюшном сплетении. Здесь опять должно подчеркнуть контакт хромаффинных клеток с элементами симпатической нервной системы. Хромаффинные клетки в виде более или менее крупных параганглиев, или в виде микроскопических образований, или в виде единичных феохромных клеток везде, по всему ее развитию, сопровождают симпатическую нервную систему. У человека и у млекопитающих хромаффинные клетки, единичные, или имеющие характер скоплений, лежат по ходу брюшной аорты. Это—так называемые брюшные параганглии. Самый крупный из них, описанный Zuckerkandl'ем под названием *Nebenorgane des Sympathicus*, представляет собой парный орган, лежащий под местом бифуркации аорты. Нередко орган Zuckerkandl'я является одним из звеньев цепи, идущей вверх от надпочечника до симпатических сплетений и вниз по ходу подвздошной артерии и по ходу мочеточников (Pende). Скопление хромаффинных клеток заложено около левого ушка сердца. Хромаффинные клетки обнаружены в толще печени. Некоторые исследователи к хромаффинным параганглиям относят и каротидную и копчиковую железы. Однако, копчиковая железа генетически не

связана с симпатической нервной системой. Клетки ее не дают и цветных реакций, свойственных клеткам хромаффинным. Так же спорной остается и принадлежность к хромаффинной системе каротидной железы.

Генетически хромаффинная ткань—старое образование. В брюшных нервных узлах пиявки, у кольчатых червей, в покровах моллюска *purpura capillus*, в пурпурной железе некоторых видов моллюсков содержатся хромаффинные клетки.

Еще в 1857 году Leydig обнаружил у плоских червей и у хоботовой пиявки среди нервных элементов клетки, отличные от нервных клеток. Leydig признал эти клетки „аналогами надпочечников“. В дальнейшем клетки, содержащие хромаффинное вещество, были обнаружены в нервной системе разных пиявок. Poll, обнаруживший эту хромаффинность, подчеркивает, что по структуре клетки, содержащие хромаффинное вещество, являются настоящими нервными клетками с аксонами и нейрофибриллами.

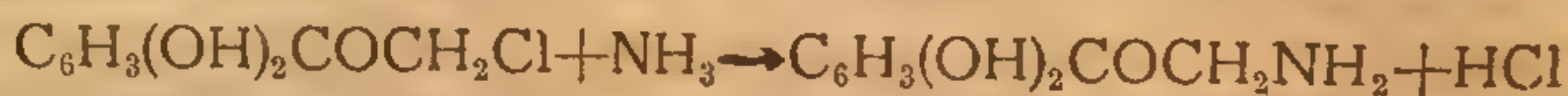
У круглоротых рыб хромаффинные образования тянутся от третьей пары плавников до хвоста. Хромаффинные образования в виде тонких тяжей сопровождают крупные артерии. Они заложены по обе стороны аорты (Giacomini). Хромаффинные тельца лежат под эндотелием вен. У костистых рыб хромаффинная ткань располагается более организованно и компактно, чем у круглоротых. Еще более концентрирована хромаффинная ткань у амфибий. У саламандры медулярное вещество образует тяжи и узелки, расположенные по ходу полых и почечных вен. У лягушки—вытянутые образования, лежащие на внутренней поверхности почки в виде сети, где переплетаются кортикальная и адреналовая ткани. У амфибий особенно много хромаффинной ткани в симпатических узлах и сплетениях. Так же много хромаффинной ткани у рептилий в виде гнездных скоплений, сопутствующих симпатическим нервным образованиям и входящих внутрь этих образований. У птиц, кроме главной надпочечниковой железы, представляющей собой клубок из обеих тканей—интерреналовой и адреналовой,—кроме хромаффинных элементов, сопутствующих нервной симпатической системе, скопления феохромных клеток заключены в ткань, окружающую половые железы.

Адреналин—гормон мозгового вещества надпочечника

Образование гормональных аналогов адреналина, повидимому,—генетически очень старый процесс, начинающийся на низких ступенях развития. Это вполне согласуется с данными о раннем проявлении чувствительности к адреналину (см. дальше). Адреналиноподобные соединения содержатся в экстракте туфелек. Из туфелек, убитых повторными замора-

живанием и оттаиванием, вода извлекает вещество, действующее подобно адреналину на изолированное сердце лягушки и на изолированную кишку. Кислород инактивирует такой экстракт так же, как он инактивирует раствор адреналина. При щелочной реакции этот экстракт после ультрафиолетовой иррадиации дает такую же зеленую флюоресценцию, как щелочный адреналиновый раствор. Если пьёвок обрабатывать таким способом, каким обрабатывается надпочечник высших животных для получения адреналина, то экстракт на изолированную кишку кролика и на изолированное сердце лягушки действует, подобно адреналину (Wense). Адреналиноподобное вещество извлекается из пурпурной железы моллюска *turex brandis* (Dubois) и моллюска *purpura lapillus*. Не только по биологическому влиянию, но и по некоторым цветным реакциям этот экстракт должен содержать адреналин (Roaf, Nierenstein). Экстракт нервных элементов *helix pomatia* влияет на изолированное сердце лягушки, подобно адреналину (Коштойнц). Адреналиноподобное соединение содержится в экстракте мучного червя *tenebrio molitor*. Bertrand даже получил из этих червей кристаллическое вещество, свойствами близкое адреналину.

Активное вещество хромаффинной ткани в кристаллическом виде получено было в 1901 г. почти одновременно и независимо Aldrich'ом, назвавшим его „супраренином“, и Takamine, который назвал его „адреналином“. Синтетически адреналин был получен в 1904 г. (Szolc). Исходным материалом этого синтеза послужил хром-ацето-бренцкатехин, который путем аминирования аммонием переводится в аминокето-бренцкатехин:



Аминокето-бренцкатехин метилируется с образованием метил-аминокето-бренцкатехина $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$ и этилируется с образованием этил-аминокето-бренцкатехина $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{COCH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$. Редукция метил-аминокето-бренцкатехина дает метил-амино-эталон-бренцкатехин, или диоксифенил-эталон-метиламин, или адреналин.

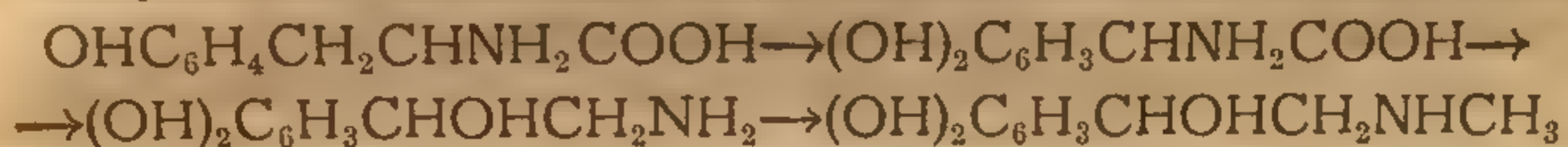
Адреналин представляет собой кристаллическое вещество, оптически активное, отклоняющее плоскость поляризованного луча влево на $53,3^\circ$, плавящееся при 212° , плохо растворимое в воде (1:100) и в спирте, нерастворимое в этиловом и в петролейном эфирах, в бензоле, в хлороформе, в сероуглероде. Адреналин легко растворяют уксусная и щавелевая кислоты и бензальдегид. Адреналин легко адсорбируется, не осаждается белковыми осадителями. Как слабое основание, с кислотами он образует солеобразное соединение. Оптически активный адреналин при стоянии или при нагревании до 80° в при-

сутствии хлористого водорода рацемизируется. Как спирт, адреналин с кислотами образует сложные эфиры. В водном растворе, особенно при щелочной реакции адреналин легко разрушается. В кислотах, если только кислота не содержит серы, адреналин более устойчив. Дольше всего удается сохранить адреналин в растворе без окисления и без разрушения при pH 4. Видимые световые лучи разрушают адреналин. К рентгеновским и ториевым лучам он значительно менее чувствителен.

Рентгенизация растворов адреналина, особенно в присутствии фотосенсибилизаторов—эритрозина, трипафлавина, метиленовой синьки—усиливает активность адреналина (Kothe, Werner, Colwel, Kishimoto, Sai).

Под влиянием иода, брома, хлора, перекиси водорода, красной кровяной соли, персульфата калия адреналин окисляется с образованием цветных продуктов. Это свойство адреналина используется для количественных колориметрических определений адреналина. Адреналин восстанавливает осмиевую кислоту, растворы серебра и жидкость Fehling'a. При реакции со щелочью получаются бrenzкатехин и протокатехиновая кислота, при реакции с кислотой—метиламин. Окисляясь с образованием хинона, адреналин теряет симпатикомиметическое свойство, но сохраняет способность катализировать окислительные процессы.

В животном организме вероятным материалом для образования адреналина служат l-тирозин, или l-оксифенилаланин и фенилаланин. Тирозин превращается в адреналин путем декарбоксилирования, включения спиртовой группы и метилирования:



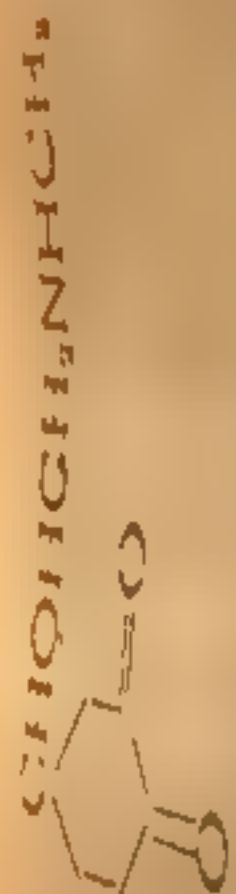
В медуллярной ткани надпочечника у человека на 1 г свежей ткани содержатся 0,23—0,90 мг адреналина; в мозговом слое надпочечника у кошки 1,0—1,5 мг, у обезьяны—2,0—2,4, у кролика 0,67—3,3, у лошади 1,05, у свинки 0,15—0,83, у быка 0,35—3,82, у крысы 2,2—2,6, у свиньи—2,0, у собаки 0,48—4,80, у козы 1,45—3,08, у кита—1,43 мг.

Структурная близость адреналина к тирозину и к фенилаланину дала повод рассматривать эти аминокислоты как материал, из которого образуется адреналин. В переживающих надпочечниках количество адреналина увеличивается, если изоляционная среда содержит тирамин (Halle). Однако, нередко в этих условиях результат синтеза адреналина оказывается отрицательным (Ewans, Laidlaw) как и в условиях перфузии надпочечника (Николаев). Измельченное мозговое вещество надпочечника не образует адреналина ни из дигидро-

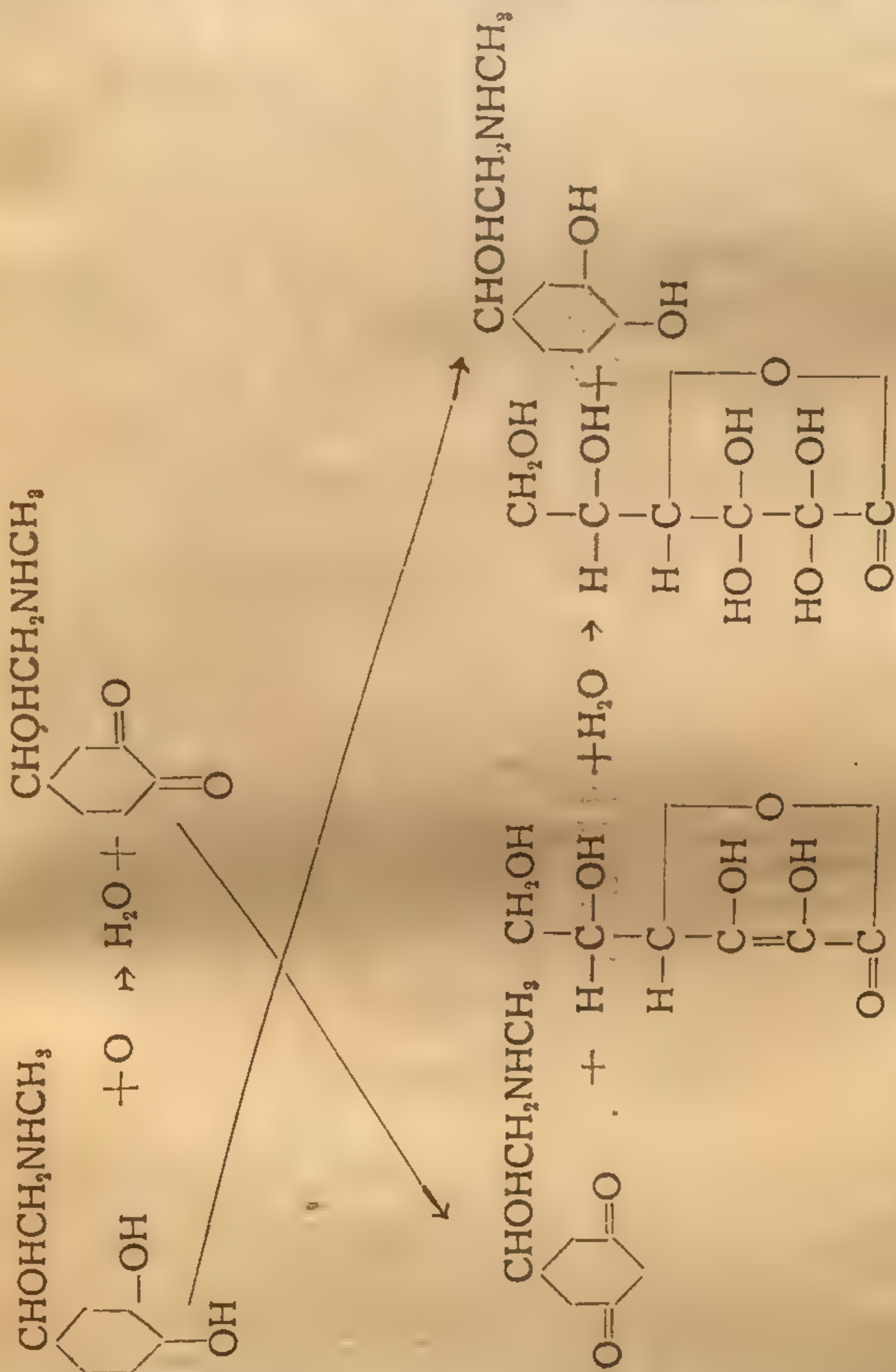
метил-этиламина (Trendelenburg), ни из 3-4-дигидроксифенилаланина (Funk). Диоксифенилаланин и N-метил-диоксифенилаланин при пропускании их по сосудам через надпочечник стабилизируются и образуют небольшие количества прессорных соединений, которые, вероятно, оказываются аминокето-катехином и адреналином (Heard, Raper).

Как выделение адреналина из надпочечника в кровь, так и образование его находятся под действием нервной системы. Однако, нервные импульсы не имеют решающего значения для образования адреналина. Длительная денервация надпочечника, достигаемая разрушением спинного мозга в спинном, поясничном и крестцовом его отделах у собак изолирует надпочечник от нервных влияний, потому что надпочечниковые нервы выходят из спинного мозга на уровне D_3 , D_4 и L_1 , L_2 . Несколько месяцев спустя после операции в надпочечниках таких собак обнаруживается адреналин, хотя и в меньшем количестве, чем у собак контрольных. Также сохраняется некоторая, хотя и ограниченная продукция адреналина в надпочечнике, отделенном от нервной системы путем перерезки нервных стволов (Hermann, Jourdan, Viale, Morin).

Как было уже упомянуто, адреналин весьма нестойк в щелочной среде. Однако, при пассаже через ткани адреналин в промывной жидкости, несмотря на щелочную реакцию перфузата, долгое время сохраняет вазоконстрикторную активность. Симпатикомиметическое вещество надпочечникового перфузата, близкое к адреналину, отличается от адреналина устойчивостью против окисления, что дало повод признать это вещество предшественником адреналина (Кузнецов, Шкавера) или стабилизированным адреналином (Heard, Raper). Адреналин проявляет большую устойчивость против окисления в присутствии аминокислот (Wiltshire). В то время, когда перфузат надпочечника сохраняет прессорное свойство, редуцирующая способность его постепенно уменьшается, как показывают данные 2-6-дихлорфенол-индофенолового титрования. Когда редуцирующая способность перфузата исчезает, наступает необратимая инактивация адреналина с появлением красной окраски раствора. Перфузат в период сохранения симпатикомиметической активности адреналина фиксирует молекулярный кислород с такою же скоростью, как адреналин, растворенный в воде вместе с оксиредуцирующими соединениями, вроде глутатиона или аскорбиновой кислоты. Потенциометрические определения показали, что первая фаза окисления адреналина заключается в образовании 3-4-хинона, т. е. в дегидрогенизации. До образования хинона включительно окисление адреналина обратимо. Но сам хинон подвергается окислению уже необратимому (Ball-Chen).



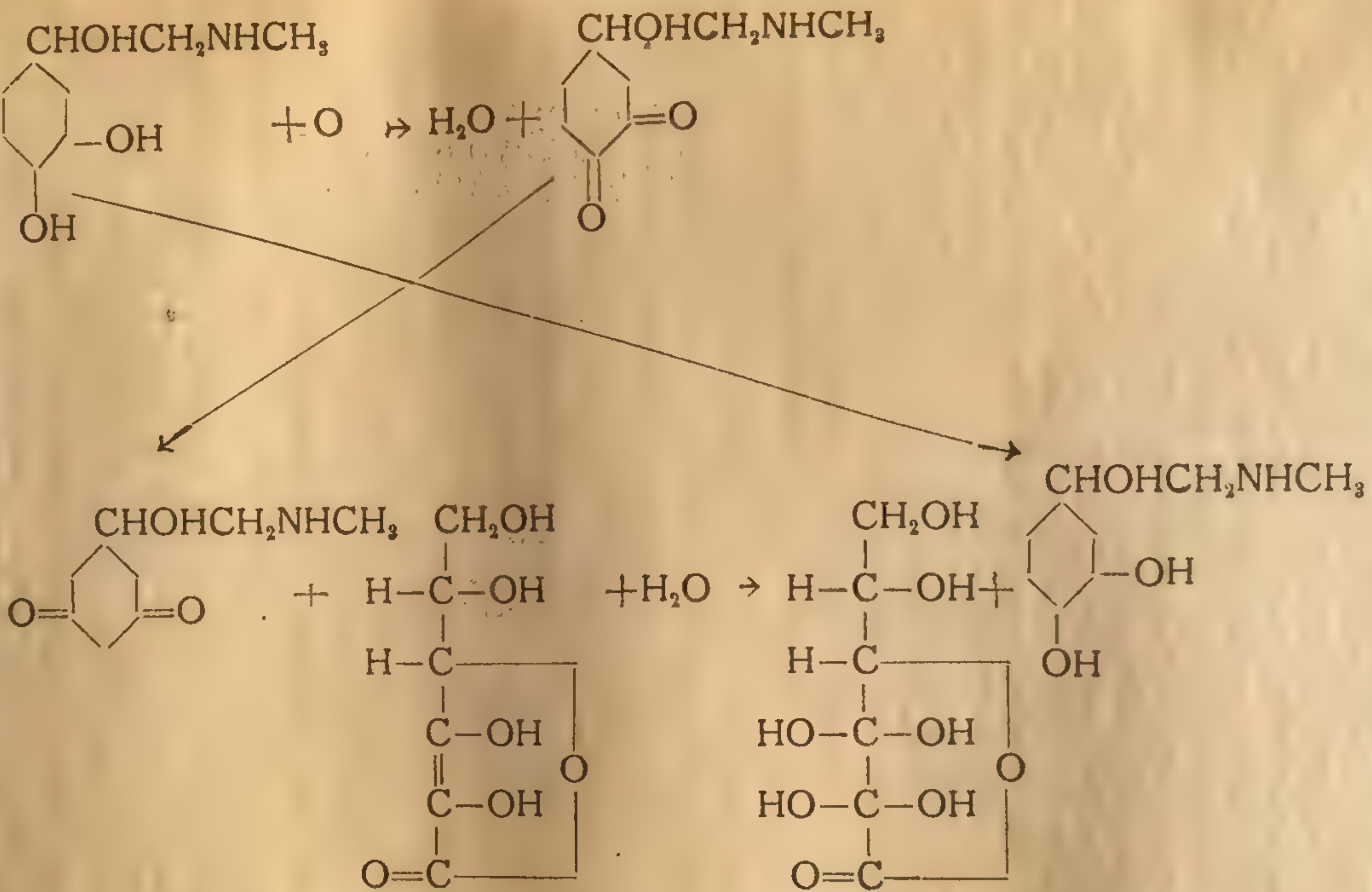
В присутствии оксидирующих веществ с достаточно низким потенциалом 3-4-хинон восстанавливается в адреналин раньше, чем из него путем внутримолекулярной перестановки успеют образоваться индоловые дериваты. Такое восстановление хинона идет в присутствии гексурановой кислоты



Переход аскорбиновой кислоты в дигидроаскорбиновую, что обуславливает ее предохраняющее от окисления влияние на адреналин

(Szent, Györgyi), цистеина и глутатиона (Welch). Аналогично влияние аскорбиновой кислоты (Herbert).

В присутствии окисредующих веществ с достаточно низким потенциалом 3-4-хинон восстанавливается в адреналин раньше, чем из него путем внутримолекулярной перестановки успеют образоваться индоловые дериваты. Такое восстановление хинона идет в присутствии гексуроновой кислоты



Переход аскорбиновой кислоты в дигидроаскорбиновую, что обуславливает ее предохраняющее от окисления влияние на адреналин

(Szent, Györgyi), цистеина и глутатиона (Welch). Аналогично влияние аскорбиновой кислоты (Herbert).

Роль аскорбиновой кислоты, которая всегда в большом количестве обнаруживается в надпочечнике, не выяснена. Накопление ее в мозговом и в корковом слоях надпочечника вряд ли можно объяснить депонированием и резервацией. Абсолютное количество ее в надпочечнике слишком мало для резерва для целого организма. При цынке аскорбиновая кислота надпочечника расходуется медленно и сохраняется частично даже у умерших от авитаминоза (Horri, Ray). В этом отношении обмен аскорбиновой кислоты отличается от обмена и судьбы витамина А, накапливающегося в печени действительно в качестве витаминного резерва и целиком исчезающего при витаминном голодании. Возможно, что в надпочечнике значение аскорбиновой кислоты заключается в стабилизации адреналина или адреналиноподобных соединений в редуцированной форме. От присутствия аскорбиновой кислоты зависит стабилизирующее влияние на адреналин надпочечникового перфузата. Аскорбиновая кислота препятствует образованию пигмента из хинона и из адреналина. В надпочечниковом перфузате обнаруживается и вещество, предохраняющее аскорбиновую кислоту от окисления, т. е. обеспечивающее ей пребывание в редуцированной форме с присущим ей низким оксиредукционным потенциалом. Такое вещество содержится во многих тканях (Quastel, Wheatley, De-Caro). Перфузат надпочечника не только сохраняет стойким вымытый из железы адреналин, но и сообщает стойкость адреналину, прибавленному к перфузату, судя по длительному сохранению его прессорного действия. Пока в перфузате остается хоть немного аскорбиновой кислоты в редуцированном состоянии, прессорная активность перфузата держится. Когда вся аскорбиновая кислота окисляется, что показывает титрование 2-6-дихлорфенол-индофенолом, некоторое стабилизирующее влияние на адреналин оказывают аминокислоты. Кривая поглощения перфузатом кислорода характерна для оксиредукционной системы. Она совпадает с кривой поглощения кислорода, полученной респирометрически для смесей аскорбиновой кислоты с адреналином и глутатиона с адреналином (Heard, Welch).

В сердце лягушки адреналин окисляется медленнее, чем в водном растворе. Вещество, защищающее адреналин от окисления, из сердечной ткани переходит в полости сердца. Его можно экстрагировать водой и частично отдиализировать (Smith).

Влага глазных камер препятствует окислению адреналина воздухом. Эта реакция не зависит от кислотности, так как реакция глазной жидкости всегда близка к нейтральной. Она соответствует рН 7,2. Из редуцирующих веществ, играющих определенную роль в стабилизации адреналина, в глазной жидкости содержится аскорбиновая кислота. Однако, содер-

жание ее, достигающее максимально 0,211 мг/о, недостаточно для защиты адреналина от окисления воздухом. Сравнение защитной по отношению к адреналину способности целой глазной влаги и ее трихлоруксусного фильтрата позволяет известную роль в предохранении от окисления приписать белкам (Bonhomme).

Количество адреналина в надпочечнике уменьшается при наркозе (Schur, Wiesel). Это уменьшение может быть обусловлено или выбрасыванием адреналина под влиянием наркотического отравления, или торможением образования его. Выбрасывание адреналина в кровяное русло, поскольку об этом можно судить на основании цветных проб и биологических реакций на венозную кровь, отходящую от надпочечника, — частое явление, наблюдающееся при раздражении самого надпочечника, брюшины, вегетативной нервной системы. Такое выбрасывание наблюдается при многих интоксикациях — наркотическими веществами, никотином, стрихнином. Количество адреналина в артериальной крови исчезающе мало: одна часть на биллион, т. е. артериальная кровь при физиологических условиях от адреналина практически свободна (Schlossmann, Mügge). В значительной мере истощает надпочечник дифтерийная интоксикация (Mouriquand, Leulier, Sedallian). Выработка адреналина ограничивается при голодании витаминном и общем, особенно, если авитаминоз сопровождается кровоизлиянием в надпочечник (Mouriquand, Leulier).

Истощение адреналинового запаса в надпочечнике вследствие выбрасывания адреналина в кровь есть реакция на раздражение надпочечниковых нервов. В условиях искусственного охлаждения в денервированном надпочечнике кошки остается больше адреналина, чем во втором надпочечнике того же животного, сохранившем интактную нервную связь с организмом (Crowden, Pearson). Денервация надпочечника препятствует рефлекторной продукции и выбрасыванию адреналина. Но реактивность непосредственная, реактивность к химическим раздражениям сохраняется и в дегенеративном надпочечнике. Раздражение бедренного или блуждающего нерва в условиях денервации не дает увеличения концентрации адреналина в крови надпочечниковых вен. Но при прямом раздражении надпочечника никотином или иодистым калием кровь, отведенная от надпочечниковых вен, вызывает повышение кровяного давления и сокращение селезенки у реципиента этой крови (Sgrosso). Из надпочечника, задолго до испытания денервированного перерезкой чревных нервов и гомолатеральной симпатической цепочки, адреналин в кровь поступает, но в ничтожно малых количествах. Чтобы уловить его, приходится подыскивать особо чувствительный реагент

Таким особо чувствительным реагентом служат животные с разрушенным спинным мозгом. Если кровь из денервированного надпочечника отвести в кровь другого животного с разрушенным спинным мозгом, то у этого реципиента, хотя и в слабой степени, но все-таки намечается реакция на адреналин. Прямое электрическое раздражение денервированного надпочечника тоже вызывает некоторое выбрасывание в кровь адреналина. Денервированный надпочечник дает секреторную реакцию на ацетилхолин (Hermann, Jourdan, Viale, Morin).

После смерти человека адреналин из надпочечника быстро исчезает. Через 30—50 часов после смерти адреналин в мозговом веществе уже не обнаруживается. Особенно быстро адреналин исчезает у умерших в тяжелой кахексии, когда его в надпочечнике не удастся выявить уже через 13—14 часов после смерти (Langeron, Paget, Lohéac).

Содержание адреналина в периферической венозной крови очень невелико. Биологический метод с кровообращением лягушки, метод Trendelenburg'a показывает адреналин в венозной крови у человека в разведении 1:10000000 (Adler), в крови у кролика в разведении 1:1000000000, у собаки—1:2000000 (Trendelenburg). Химическое определение по методу Viale дает высшие показания в разведении около 1:400000. Однако, этот способ не специфичен именно для адреналина. С иодистым калием в этой пробе реагируют и цистеин (Viale), и эрготинеин, и глютамион, и диоксифенилаланин и тирозин (Bacq).

Кровь надпочечниковых вен не вызывает адреналиновой реакции при введении ее в периферические вены того же животного. Гипертонический эффект от такого переливания получается только в условиях искусственной секреторной стимуляции надпочечника (Gley, Quinquaud). Однако, нет ничего удивительного, что вне этой стимуляции животное не реагирует на собственную кровь, перелитую из одной вены в другую и дальше идущую обычным физиологическим путем—через полую вену, смешиваясь с кровью, оттекающей от печени, и проходя через легкое. Даже если в крови и содержится некоторый физиологический избыток адреналина, в описанной постановке нельзя и рассчитывать на адреналиновый эффект, так как концентрация адреналина в артериальной крови, т. е. в крови, омывающей исполнительные и реагирующие органы, не меняется.

Содержание адреналина в мозговом веществе надпочечников и переход его в венозную кровь количественно весьма непостоянны при физиологических и патологических условиях. Особенно большое значение в продукции адреналина имеет изменчивый тонус симпатической нервной системы и всей вегетативной системы в целом с ее обильными рефлекторными связями

со всем организмом, в том числе и с анимальной нервной системой, с центрами высшей нервной деятельности. Фарадизация чревного нерва вызывает увеличение концентрации адреналина в крови надпочечниковых вен, что демонстрируется методом анастомоза и регистрации артериального давления у животного, которому вливается кровь, взятая из надпочечниковых вен.

Реакция надпочечника на раздражение симпатического нерва быстра и коротка. Если фарадизацию чревного нерва производить с перерывами, то в интервалах между двумя раздражениями избытка адреналина в крови надпочечниковых вен не оказывается. В эти периоды кровь не проявляет гипертензивного свойства. Новая фарадизация дает новую волну выбрасывания адреналина. Максимальной высоты содержание адреналина в крови надпочечниковых вен достигает в течение первых секунд фарадизации. Лишь в редких случаях удается наблюдать кривую нарастания эффекта (Gley, Quinquaud).

Усиленное выбрасывание адреналина сопровождается и центральное раздражение, вызываемое повышением внутричерепного давления, эмболией мозга, анемизацией центральной нервной системы (Houssay, Molinelli), механическим повреждением, вроде укола в мозг. Введение в сонную артерию спорилкоподия или спиртовой взвеси β -нафтола сопровождается гиперсекрецией адреналина. Правда, гипертоническая реакция на мозговую эмболию сохраняется и без участия адреналина, у эпинефректомированных животных. Но в этих условиях она и слабее и короче, чем у контрольных животных (Roger).

Саллон большое значение в выработке адреналина придает эмоциональным состояниям. Гиперадреналинемией он объясняет остановку кишечной перистальтики, наблюдаемую у животных, переживших страх или гнев. У кошки сосудистым катетером через бедренную вену можно пройти по поллой вене до устья надпочечных вен. Проба такой крови, взятой в покое и в состоянии эмоционального возбуждения, показывает разное содержание в ней адреналина, судя по реакции на эту кровь изолированной кишки. Саллон не только считает выбрасывание адреналина постоянным спутником эмоционального состояния, но и идет дальше, утверждая, что адреналин есть фактор, причина эмоциональных реакций.

Несомненны рефлекторные связи мозгового вещества надпочечника в его секреторной функции. Кровь, взятая из надпочечниковых вен после раздражения бедренного нерва и перелитая другому животному, вызывает сокращение селезенки у реципиента (Tournade, Chabrol). Адреналиново-рефлекторные изменения сосудистого тонуса наблюдаются при раздражении мозговых оболочек (Rochefontaine). Изменение продукции адреналина наступает при раздражении брюшины, кожи, внутренней поверх-

ности сосудов (Hermann, Malmejas). Сильным рефлекторным возбудителем мозгового вещества надпочечника является асфиксия (Tournade). Sada наблюдал гипергликемию у кролика, который был подвергнут насильственному вращательному движению, что автор этих опытов объясняет реакцией медуллярной части надпочечника на раздражение лабиринта. У лягушек манипуляции на лабиринте сопровождаются изменениями пигментации сетчатки, состояние которой регулируется адреналином (Kyo). При термическом раздражении лабиринта в надпочечнике возникают электрические токи, которые служат показателем его деятельного состояния (Hasawa).

При кровопускании вазоконстрикторные свойства крови, оттекающей от надпочечника, возрастают постепенно до смерти животного (Alsina).

Сдавление глаза сопровождается рядом реакций со стороны вегетативной нервной системы — изменением сердечного ритма, или сердечным рефлексом Aschner'a, главно-висцеральным рефлексом Danielopolu, сокращением селезенки, уменьшением объема почки, гипергликемией. При ряде реакций на сдавление глаза вероятно участие рефлекторной гиперпродукции адреналина. Проверка этого предположения показала, что в условиях надпочечно-яремного анастомоза при сдавлении глаза у донора у реципиента сокращается селезенка. При сдавлении глаза наступает уменьшение объема почки не только *in situ*, но и почки, пересаженной на шею, т. е. лишенной ее обычных нервных связей. Таким образом, становится весьма вероятным, что глазные рефлексы осуществляются не только нервным, но и гуморальным путем (Santenaise, Merklen, Vidascovitch). Гиперпродукция адреналина рефлекторно вызывается раздражением центрального конца перерезанного блуждающего нерва. Секреция адреналина усиливается в ответ на гипотонию, вызванную введением ацетилхолина, путем рефлекса с аорты и с каротидных синусов (Tournade, Sarroy, Chevillot).

Надпочечник обогащается адреналином в условиях низкого атмосферного давления. У нормальных собак содержание адреналина в мозговом веществе надпочечника колеблется от 1,161 до 1,739 мг в 1 г свежей ткани и составляет в среднем 1,441 мг. После пребывания при пониженном атмосферном давлении, соответствующем 10—11 тыс. метров над уровнем моря, количество адреналина в надпочечнике собаки увеличивается до 2,069—2,446 мг (Binet, Lanxade).

Гиперпродукцию адреналина можно вызвать и химическими раздражителями. Адреналин сам оказывает стимулирующее влияние на дальнейшую выработку адреналина. Действует ли он при этом, как раздражитель симпатической нервной системы,

или как химический аутокатализатор, — решить трудно. После инъекции адреналина в надпочечнике возникает медленно нарастающее и медленно спадающее монофазное колебание электрического потенциала, улавливаемое при помощи струнного гальванометра. Смещение потенциала наступает позже, чем гипертоническая реакция, и выравнивается вместе с выравниванием кровяного давления. При блокаде симпатических окончаний изменения потенциала в надпочечнике под влиянием адреналина не наступает, или оно наступает в слабой степени (Hasawa).

Таким образом, симпатическая иннервация в самом надпочечнике реагирует на его собственный секрет, как реагирует симпатическая иннервация и в других областях.

Через 30—40 секунд после ввеного введения никотина кровь, перелитая из надпочечниковых вен контрольной собаке, вызывает повышение артериального давления с 100 мм ртутного столба до 300 и увеличивает число сердечных сокращений с 80 до 138 в минуту. Печень и селезенка уменьшаются в объеме. Перистальтика кишок задерживается. Таким образом, в условиях никотинизации кровь из надпочечниковых вен вызывает ясную адреналиновую реакцию. Максимальная концентрация адреналина в крови надпочечниковых вен достигается через 1—2 минуты после введения никотина. Как и реакция на фарадизацию чревного нерва, реакция на никотин получается быстрая, короткая и не проявляющая утомления: с перерывами в 5—8 минут гиперсекреторную реакцию со стороны надпочечника на никотин можно вызвать с одинаковым успехом 15 раз. Реагируют на никотин, по всей вероятности, сами секреторные клетки, так как разрушение центральной нервной системы, экстирпация полулунных ганглиев, перерезка чревных нервов, удаление печеночного, почечного и верхнего мезентериального сплетений общей картины реакции не меняют.

Химическими раздражителями адреналовой ткани являются цитозин, лобелин, хлорид и бромид тетраметиламмония, иодметилат гордеина (Molinelli, Houssay).

Своеобразным специфическим раздражителем адреналовой ткани является сыворотка животного, иммунизированного надпочечниковыми железами, применяемая в маленьких дозах. „Супраренолитическая сыворотка при впрыскивании животному вызывает повышение кровяного давления, усиление толчка сердца, ускорение пульса и учащение дыхания, сменяющиеся затем периодами временной прострации; указанные явления должны быть объяснены усилением и последующим истощением секреторной деятельности надпочечных желез“ (Богомолец).

Как было упомянуто раньше, при переходе от состояния покоя к состоянию секреторной активности в надпочечнике возникает электрический ток, благодаря чему железа заряжается отрицательно по отношению к отдаленным, не участвующим в реакции тканям, например, по отношению к отдаленным индифферентным участкам кожи. Отрицательный потенциал в надпочечнике при состоянии активности или при раздражении возникает внезапно. Потом постепенно заряд надпочечника сравнивается с зарядом окружающих тканей. Вероятно, что, как и в работающей скелетной мышце, как и в сердце, изменения потенциала в надпочечнике — сопутствующее электроявление, подобное аксионным токам, сопровождающее продукцию и выбрасывание адреналина. Отрицательный потенциал в надпочечнике устанавливается под влиянием никотина (Hasawa), который можно признать типичным раздражителем адреналовой ткани. Это остроумное применение к железам метода, который раньше применялся только к мышцам, интересно не только с точки зрения нового подхода к секреторным процессам. Оно очень интересно и с точки зрения возможности дифференцировать механизм или происхождение той или иной реакции, связи ее с секрецией и с раздражением нервной системы в совершенно физиологических условиях, без травмы, без хирургического вмешательства, без введения инородных химических агентов. Например, этот метод доказывает надпочечниковое происхождение реакции на свет меланофоров кожи и сетчатки. Известно, что под влиянием освещения меланофоры кожи лягушки принимают сферическую форму, т. е. форму с минимальной поверхностью. Пигмент сетчатки под влиянием освещения перемещается по направлению к пограничной мембране, т. е. внутрь клетки. В темноте пигментные кожные клетки, благодаря экспансии, принимают сетчатый вид. На адреналин меланофоры реагируют таким же сокращением, как на освещение, несмотря на то, что животное пребывает в темноте. У эпинефректомированных лягушек на освещение не отвечают ни кожные меланофоры, ни пигментные клетки сетчатки. При пребывании на свете пигментные клетки сохраняют установку на темноту. Исходя из этих данных, Hasawa испытывал изменение электрического потенциала в надпочечнике в зависимости от освещения. При пребывании *Rana nigromaculatae* на свете в надпочечнике выявляются моно- и дифазные колебания. В темноте колебаний потенциала нет. При внезапном освещении лягушки солнцем надпочечник заряжается отрицательно по отношению к отдаленным участкам кожи. При прекращении освещения потенциал снова падает. Таким образом, без эпинефректомии, без адреналинизации,

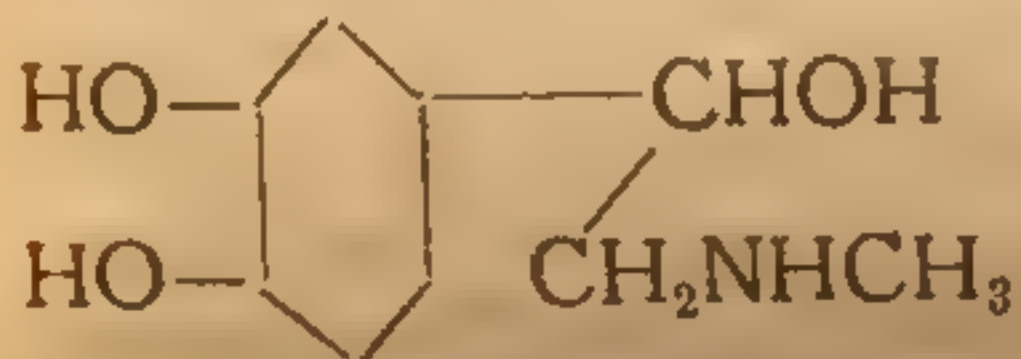
без искусственного раздражения надпочечника улавливание токов действия доказывает надпочечниковое происхождение реакции на свет меланофоров кожи и пигментных клеток сетчатки. Никотинизация, вместе с возникновением отрицательного потенциала в надпочечнике, дает и световую установку пигментных клеток, несмотря на пребывание животного в темноте.

Судьба адреналина

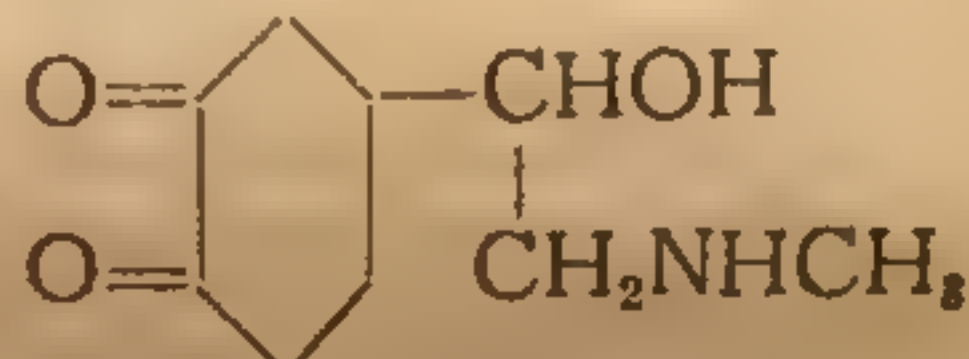
Адреналин, образующийся в организме, и адреналин, введенный в организм извне, быстро исчезает из крови и не обнаруживается в выделениях. Вероятно, что он как-то инактивируется или разрушается. В пользу быстрого разрушения адреналина свидетельствует и кратковременность адреналиновых реакций. Но механизм и место инактивации остаются невыясненными.

Ввиду легкой окисляемости адреналина *in vitro*, с большой долей вероятности можно предположить окисление его *in vivo*. Но механизм и место окисления тоже невыяснены.

При полном окислении на одну молекулу адреналина тратятся 8—9 молекул кислорода. Первая фаза окисления адреналина *in vitro*—образование ортохинона:



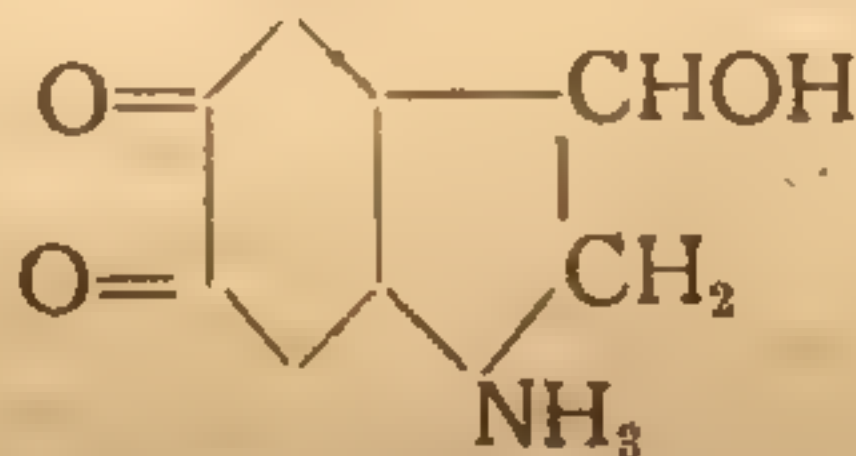
Адреналин



Ортохинон

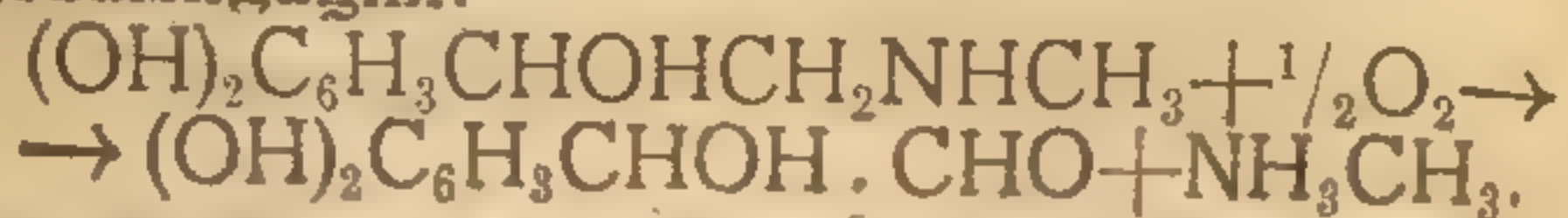
Эта фаза окисления обратима.

Второй возможный механизм окисления—отнятие водорода от аминогруппы и от фенолового кольца. При такой форме окисления боковая группа замыкается в кольцо с образованием индоловых дериватов. Таким путем образуется адренохром:



Green и Richter среди продуктов окисления адреналина нашли метил 2-3-дигидро-3-оксииндол-5-6-хинон, т. е. адренохром. Обратимо восстановленный адренохром есть лейкоадренохром. Следующий этап окисления,—вероятно, образование адреноксиона (Bacq).

Третий возможный механизм окисления адреналина — оксидативная деаминация.



В некоторых органах млекопитающих был найден фермент, деаминирующий адреналин с образованием ароматического альдегида и метиламина (Richter, Blaschko, Schlossmann).

По данным Утевского, при окислении адреналина, особенно при окислении его в щелочной среде, появляется какое-то вещество, флюоресцирующее зелено. В анаэробных условиях флюоресценция не возникает. Ортохинон адреналина и адренохром сами не флюоресцируют. Но от прибавления к раствору адренохрома или ортохинона щелочи быстро образуется такое же зелено флюоресцирующее соединение дигидрохиноновой структуры.

In vitro адреналин инактивируется формолом. Но для окисления в водном растворе необходима концентрация формола в 10 раз высшая, чем концентрация адреналина (Cramer). Однако, в присутствии белка и солей — в 10⁰/₀ растворе яичного белка, в 0,9⁰/₀ растворе поваренной соли инактивирующее действие формола усиливается настолько, что окисление идет до конца при соотношении концентраций адреналина и формола 1:1. При температуре 38—40° такая смесь через 10—15 минут не проявляет ни химически, ни биологически адреналиновых свойств. При температуре 50° адреналин из смеси исчезает в течение 2—3 минут. В такой инактивации Abelous и Delas ищут разгадку отсутствия или ничтожного содержания адреналина в крови, даже в крови полых вен, куда изливается венозная кровь надпочечников. Определение формола показало присутствие его в артериальной крови собаки, кролика, телят, быка в количестве от одной до двух миллионных частей. В венозной крови формола больше: до 4 сотых тысяч. Так как адреналин попадает в кровь в очень небольших количествах, то, по подсчету Abelous и Delas с учетом белково-солевого состава крови, формола оказывается достаточно для инактивации адреналина, попавшего в кровь.

Heirmann окисление адреналина с образованием гипотензивного адреноксина считает ферментным процессом, обязанным фенолазе. Конечным продуктом адреналина и адреноксина является меланин. Окисление адреналина в адреноксин связано не только с потерей, но и с извращением действия адреналина. Продукт окисления адреналина уничтожает инотропизм и хронотропизм сердца лягушки, замедляет ритм его сокращений и расслабляет сосуды. Если окисление адреналина совершается при pH 5, оно останавливается на образовании индифферентного адренохрома. Если же реакцию среды довести

до нейтральной, окисление продолжается до образования адреноксида. Адреноксин из адренина образуется и под влиянием катехиновой оксидазы. Минеральными окислителями получить адреноксин не удастся.

Судя по данным влияния на кровяное давление у кошки, окисление адренина в сыворотке идет быстрее, чем в оксалатной плазме. Но и в сыворотке, и в плазме адренин инактивируется полностью. Наоборот, в дефибрированной крови инактивация адренина не идет до конца. Когда инактивация останавливается, адренин, оставшийся в дефибрированной крови, оказывается стойким. Прибавление к такой стабильной смеси кусочков тканей или выжимок из тканей ведет к полному исчезновению из смеси остатков адренина. Наиболее сильный инактиватор—печень. Инактивирующая способность печени не меняется в присутствии циана. Она уменьшается под влиянием кислот и аэрации и уничтожается кипячением (Bain, Suffolk, Gaunt).

Энергичные инактиваторы адренина—почка и печень свинки, селезенка собаки. Весьма активна в этом отношении кошачья почка. Мышцы адренина не инактивируют (Rico, Baptista).

Через изолированное легкое адренин проходит, не теряя активности (Hülse) или незначительно теряя ее—на 10—25% (Сентюрин). Адренин, введенный в легочную артерию, обнаруживается в левом сердце, т. е. он проходит через легкое без инактивации и без разрушения (Батрак).

В тканях млекопитающих содержится система, специально и активно разрушающая адренин. Печень крысы ускоряет инактивацию адренина кислородом. Из печени, почки и из кишки можно эту систему извлечь в отделенном от клеток виде. Система представляет собой катализатор окисления, отличного от известных в настоящее время факторов, способствующих окислению. Отождествлять механизм автооксидации адренина *in vitro* с разрушением его в организме нет достаточных оснований, так как ткани, наряду с инактивирующей способностью, обладают и стабилизирующими адренин приспособлениями. Адренин, прибавленный к крови, сохраняется в большей части при пассаже этой крови через легкое и исчезает при пассаже через печень и через кишку (Carnot, Jossenard, Elliott). В целом организме Trendelenburg и Pack главную инактивирующую роль приписывают печени. Интересно, что особенно успешно инактивируют адренин органы, раздражаемые адренином (Elliott). Эта зависимость очень демонстративна при сопоставлении таких органов, как печень с ее постоянной живой реактивностью к адренину, с высокой инактивирующей способностью и мышца с ее незначительной

реактивностью, доходящей до относительной рефрактерности в мышце работающей, и с ее слабой инактивирующей способностью.

Инактивирующая система, извлекаемая в бесклеточной форме, представляет собой, по всей вероятности, систему ферментную. Она термолабильна. Она не диализирует, угнетается наркотическими веществами и проявляет оптическую специфичность, т. е. с различной энергией действует на отделенные изомеры адреналина. Катехиновая оксидаза тоже разрушает адреналин. Однако, инактивирующая адреналин тканевая система отличается от катехиновой оксидазы нечувствительностью к окиси углерода и к синильной кислоте в разведении 1:1000, которые подавляют активность катехиновой оксидазы. Ферментная система животных тканей, инактивирующая адреналин, в противоположность катехиновой оксидазе и адреналиновой оксидазе картофельного сока, не затормаживается сульфогидрильными соединениями, в частности глутатионом. В мышце и в селезенке эта система значения не имеет. Селезенка окисляет адреналин иначе—при помощи фермента, чувствительного к циану. Вероятно, что частично окисление адреналина в живом осуществляется при содействии катехиновой оксидазы, обнаруженной в животных тканях Keilin'ом и Hartree. Экстракт печени, почки и кишки свинки, крысы и кролика окисляет адреналин при фиксации кислорода из окружающей среды. Левовращающий, т. е. натуральный изомер адреналина окисляется вдвое быстрее синтетического правовращающего изомера (Richter, Blaschko, Schlossmann).

Действие адреналина

Адреналин и симпатическая нервная система. Изучение физиологического действия адреналина началось с 1895 года с классических опытов Oliver'a и Schaffer'a. Все позвоночные реагируют на адреналин одинаково по типу, хотя и различно по степени: гипертонией и тахикардией, особенно в условиях выключения блуждающего нерва ваготомией и атропинизацией. Гипертоническая реакция на введенное введение адреналина у теплокровных длится 3—4 минуты, в условиях охлаждения животного—10—15 минут (Langlois). Дальше она сменяется гипотонической фазой.

Гипертоническую реакцию на адреналин дают рыбы (Biedl, Wiesel), черепахи (Edwards), птицы, пресмыкающиеся (Hartmann, Lang, Kilborn).

В общих чертах реакция на введение адреналина повторяет реакцию на раздражение симпатической нервной системы.

Поэтому понятно, что перерезка чревного нерва ослабляет сосудистую и сердечную реакцию на адреналин (Kirsch). Так же тормозится иногда до полного отсутствия реакция на адреналин выключением или угнетением симпатической нервной системы эрготамином. Стимулирующее симпатическую нервную систему влияние адреналина локализуется не только в симпатической периферии, но идет и с центров. Опыты с сосудистым анастомозом, с отведением крови от раздражаемого надпочечника одного животного в сосуды, питающие голову другого животного, показали, что избыток адреналина раздражает симпатические центры и в мозге. Эта центральная стимуляция выявляется вазомоторным эффектом и уменьшением объема почки у животного, голова которого омывается кровью с повышенным содержанием адреналина (Tournade).

Адреналин вызывает спазм периферических сосудов с побледнением, обескровливанием кожи и слизистых оболочек, учащает и усиливает биение сердца, ускоряет ритм дыхания. Зрачок под влиянием адреналина расширяется. Сухожильные рефлексы оживляются. Перистальтика кишок становится более медленной. Содержание сахара в крови повышается иногда в такой степени, что сахар из крови переходит в мочу. Наступает временный лимфоцитоз, благодаря контрактильной реакции селезенки, сменяющийся в дальнейшем нейтропенией.

Усиление диссимиляторных процессов при адреналинизации соответствует усилению их в условиях возбуждения симпатической нервной системы. Прямое доказательство влияния адреналина не то что подобно влиянию симпатической иннервации, а прямо влияние на симпатическую нервную систему заключается в ускорении хронаксии чревного нерва у адреналинизированного животного (Barry, Chauchard). Эффективный пример как бы замещения адреналином симпатической иннервации дают опыты с экстирпацией верхнего шейного узла. У кролика после такой операции развивается гетерохромия радужной оболочки глаза. Гетерохромия не наступает, если после операции систематически вводить в конъюнктивальный мешок раствор адреналина. В десимпатизированном глазе адреналин способствует сохранению и образованию пигмента, нарушенным выключением симпатической иннервации (Bennett, Hausberger).

Многие особенности реакции на симпатическое раздражение сохраняются и подчеркиваются в условиях адреналинизации. Сохраняется характер реакции слюнных желез, одинаковый на раздражение симпатической нервной системы и на адреналинизацию. Больше того, в денервированной околоушной железе адреналин не вызывает секреции (Коропов).

Как симпатическая нервная система, так и адреналин, наряду с общим сосудистым спазмом, вызывает расширение венечных сосудов сердца и сосудов малого круга кровообращения. Как симпатическое раздражение, так и адреналин препятствует секреции потовых желез. Как симпатическое раздражение, адреналин вызывает контрактильную реакцию в беременной матке и расслабляет тонус матки девственной (Launoy). Под влиянием адреналина в дозе, вызывающей сужение мышечных сосудов, скелетная мышца дает сокращение, — как в условиях раздражения симпатической нервной системы (Hartmann, Evans, Walker).

Секрет щитовидной железы, сенсibiliзирующей организм к симпатическим нервным влияниям, повышает чувствительность его и к адреналину. Гипертиреотики и базедовики на симпатическое раздражение и на адреналинизацию реагируют сильнее, чем здоровые люди. Недостаточность половых желез, связанная с понижением тонуса симпатической нервной системы, характеризуется и понижением чувствительности к адреналину. Среди всех систем организма симпатическая нервная система наиболее тесно связана с адреналовой системой в функциональном отношении.

Если животное переживает эпинефректомию, у него развивается недостаточность тонуса симпатической системы. В покое сердечный ритм и артериальное давление могут оставаться в пределах нормы. Но способность к реактивным гипертонии и тахикардии оказывается подавленной (Langsdorf). Незначительно и кратковременно артериальное давление повышается у таких животных даже при асфиксии (Tournade, Malméjас, Rocchisani).

Вероятно, что главное физиологическое значение мозгового вещества надпочечников и внемозговых хромаффинных элементов заключается в действии их на симпатическую нервную систему, в поддержании ее тонуса и реактивности. Однако, это еще не значит, что хромаффинная система действует **только** на симпатическую систему и **только** через посредство симпатической нервной системы. В некоторых, правда, довольно редких случаях наличие интактной симпатической иннервации, как будто, наоборот, препятствует действию адреналина или ослабляет адреналиновый эффект. Например, симпатическая постганглионарная перерезка усиливает реакцию зрачка на адреналин (Meltzer). При хорошем освещении нормально иннервируемого глаза мидриатический эффект адреналина невелик. При введении адреналина в конъюнктивальный мешок зрачок расширяется всего на 10%, при введении в вену — на 30%. Только глаз кошки в этих условиях отвечает на адреналин расширением зрачка на 100%. Реакция зрачка на адре-

налин выражена гораздо отчетливее после предварительного применения эрготамина, парализующего симпатическую нервную систему (Ungar, Zerling). Потоотделение при адреналинизации задерживается, благодаря спазму поверхностных сосудов, т. е. благодаря анемизации потовых желез. Это торможение удается устранить согреванием кожи (Schiff). Однако, у лошади (Bacq) и у свинки (Zack, Fröhlich) потоотделение под влиянием адреналинизации наступает как раз на участках кожи, лишенных симпатической иннервации. Разлитое потоотделение адреналин вызывает после выключения или подавления симпатической иннервации эрготамином (Ungar, Zerling). Аналогичную реакцию „освобождения“ Ungar и Zerling наблюдали в сосудах мозга. Сосуды мозга, не реагирующие на адреналин в обычных условиях, сокращаются от адреналина после предварительной обработки животного пептоном, иохимбином, эрготамином, т. е. действие адреналина на мозговые сосуды проявляется в условиях угнетения или выключения симпатической нервной системы. Сужение сосудов мягкой мозговой оболочки от адреналина наступает после перерезки шейного симпатического ствола. Таким образом, в ряде случаев реакция на адреналин не только отличается от реакции на возбуждение симпатической нервной системы, но само наличие интактной симпатической иннервации является препятствием для проявления реакции на адреналин.

Адреналин и двигательные реакции. Адреналин—сосудосуживающее вещество. Констрикторное действие его на сосуды осуществляется и с центров, и рефлекторно, и с периферии. Сосуды, разобщенные с центральной нервной системой хирургически или химически, сохраняют реактивность к адреналину. Вероятно, что на периферии местом действия адреналина является мио-невральное соединение. Благодаря местному периферическому действию, возможно локальное обескровливание адреналином определенных ограниченных сосудистых областей. Этим периферическим местным анемизирующим действием адреналина широко пользуются врачи особенно в целях задержки всасывания некоторых веществ в расчете на длительное локальное действие. Хорошо всем известно применение кокаина в адреналиновом растворе. Местное иммунизирующее действие стафилококкового вируса на конъюнктиву усиливается при применении вируса с адреналином. Адреналин, анемизируя конъюнктиву, препятствует всасыванию вируса и таким путем обеспечивает более длительный контакт его со слизистой оболочкой (Полев).

В сердечно-сосудистом препарате действие адреналина концентрируется преимущественно на сосудах. Сосудистый эффект наблюдается от дозы или от концентрации адреналина,

недостаточной для реакции со стороны сердца. Сокращение сосудов, обуславливающее уменьшение подачи крови к сердцу, обуславливает и редукцию сердечных сокращений (Граменицкий). Различные сосудистые области проявляют индивидуальную реактивность к адреналину. Особенной, исключительной реактивностью к адреналину отличаются сосуды кожи.

Переход от покоя к состоянию активности для каждого органа связан с притоком к нему крови, с так называемой рабочей гиперемией. Небольшие перемещения крови, связанные с возникновением рабочей гиперемии, осуществляются при помощи ограниченных, локализованных изменений емкости сосудистого русла. Более значительные перемещения требуют вмешательства механизма с опорожнением венозных кровяных депо, с контракцией коллатеральных сосудов, с оживлением сердечного рефлекса Bainbridge'a (Hess). В такой регуляции распределения крови, в таких крупных перемещениях большую роль играют сосуды кожи. Несмотря на понижение сопротивления на периферии благодаря раскрытию сосудов, которые при покое органа остаются в сомкнутом состоянии и не содержат крови, давление в крупных артериях остается довольно стойким. Эта устойчивость кровяного давления определяется, во-первых, усилением работы сердца, во-вторых, увеличением массы циркулирующей крови, в-третьих, коллатеральной сосудистой контракцией. Капиллярофотография показала депонирование крови в субкапиллярных венозных сплетениях кожи (Wohlheim). Rein считает кожную сосудистую сеть депо второго порядка, придавая этой сети главное значение в терморегуляции. Как было уже упомянуто, кожные сосуды весьма чувствительны к адреналину. Ясное сокращение их наступает при введении 0,05 γ адреналина на кило веса. Доза в 0,08 γ вызывает полное сокращение их с выжиманием крови. Эта исключительная чувствительность к адреналину определяет физиологическую роль сосудов кожи как кровяного депо и особенно как фактора терморегуляции. Порог чувствительности к адреналину сосудов других областей значительно выше. Например, для контракции сосудов почки надо в 20 раз большую концентрацию адреналина, чем для контракции сосудов кожи. В мышечных сосудах реактивность к адреналину меняется в широких пределах при изменениях функционального состояния мышцы (Rein, Scheider). Работающая мышца, т. е. мышца в состоянии физиологической гиперемии, к адреналину весьма мало чувствительна. Также понижается реактивность мышечных сосудов к адреналину при охлаждении. Возможно, что эта сравнительно низкая чувствительность мышечных сосудов к адреналину обуславливает увеличение конечностей в объеме

в разгар адреналиновой гипертонии, когда плетисмография показывает уменьшение объема внутренностей. В этих условиях мышечное сосудистое русло расширяется пассивно.

Реактивность к адреналину кожных сосудов более устойчива. Депонирование кожей крови—один из механизмов общей терморегуляции. Разные методы согласно показывают увеличение емкости сосудистого русла кожи при согревании и уменьшение при охлаждении. При местном согревании часами Rein'a исчисляется усиление кожного кровообращения на 600%. Такого усиления кровообращения не дает ни одна другая сосудистая область, кроме кожи. С таким отвлечением крови к периферии, к коже организм справляется легко, пока нет других отвлечений. Но нагревание кожи после грузной еды с вызываемым ею притоком крови к кишкам (Rein), или нагревание кожи анемизированного животного (Rössle) легко приводит к коллапсу. Согревание или перегревание кожи анемизированного животного вызывает анемизацию внутренностей и мышц, благодаря гиперемии кожи. Кожа с ее реактивными, изменчивыми сосудами обескровливает животное. Адреналин сокращает в таких условиях прежде всего кожные сосуды, расслабленные согреванием и, благодаря этому, выводит человека или животное из состояния коллапса (Sprin-gorum).

Сосуды брюшины дают на адреналин короткую по времени реакцию. Микроскопически на брыжжейке лягушки под действием адреналина после обычной спастической реакции можно видеть быстро наступающее расслабление артерий и капилляров до обычного их диаметра, тогда как вены еще продолжают оставаться расширенными (Champy). Это объясняет постоянную и многократно описанную вторичную адреналиновую гипотонию, следующую за гипертонией.

Контрактильную реакцию на адреналин дают колечки, вырезанные из артерий и из вен. Капилляры тоже чувствительны к адреналину. Просвет их уменьшается за счет сокращений клеток Rouget. Но это сокращение значительно менее постоянно, чем контракция артерий.

В общей реакции на адреналин в целом животном сосуды сердца, мозга, легкого и сетчатки подвергаются расширению. Расширение сосудов мозга и, вследствие этого, увеличение объема его могут быть настолько сильны, что мозг выжимается через разрез в оболочках (Spina 1897). Однако, это расширение не представляет собой особенности реакции на адреналин мозговых сосудов. Оно наступает пассивно, как и увеличение размера конечностей от средних доз адреналина, и зависит от чувствительности к адреналину мозговых сосудов, меньшей по сравнению с чувствительностью сосудов кожи

и брюшных органов, особенно селезенки. Исключение пассивной реакции, исключение общей гипертонии, которая не позволяет выявиться реактивности мозговых сосудов путем местного действия, показывает, что характер влияния адреналина на сосуды мозга тот же, что и на прочие сосуды. Если налить раствор адреналина непосредственно на мозговые оболочки, мозг обескровливается и бледнеет, как и другой орган. Если промывать изолированную голову раствором с адреналином, отток от мозга уменьшается, благодаря сокращению сосудов,—как и от другого органа. Адреналин, введенный непосредственно в мозговые сосуды, вызывает уменьшение их диаметра. С другой стороны, гипертония не адреналиновая, например, гипертония вследствие зажатия аорты, или денервации синусов, или раздражения чревного нерва также вызывает увеличение объема мозга и увеличение массы оттекающей от мозга крови, как и гипертония адреналиновая (Bousckaert, Jourdan).

В общей гипертонической реакции на адреналин легкое оказывается нередко гиперемизованным, как и мозг. Однако, как и в мозге, эта гиперемия наступает пассивно. Кусочки, вырезанные из легочной артерии, от адреналина сокращаются (Meyer, Argill, Campbell). Сократительная реакция легочных сосудов, которую иногда можно констатировать и на целом животном, обозначается ясно на сосудах изолированного легкого в перфузионных опытах, как бы в условиях устранения конкурентов.

Наиболее неопределенны данные о реакции на адреналин венечных сосудов сердца. На фоне общей гипертонической реакции коронарные сосуды расширяются. Есть ли это выражение индивидуальной реактивности, или пассивное растяжение сосудов с высшим порогом чувствительности или с более слабой контрактильностью? Данные о реакции на адреналин изолированного сердца и изолированных коронарных сосудов противоречивы. С одной стороны, отток крови от изолированного кошачьего сердца под действием адреналина уменьшается, как уменьшается отток крови и от всякого другого органа (Elliott). Кусочки венечной артерии человека и обезьяны от адреналина сокращаются (Barbour). С другой стороны, колечки, вырезанные из венечной артерии барана, свиньи, теленка и лошади, расслабляются при всякой концентрации адреналина. Усилением разведения адреналина не удается найти концентрации, которая вызывала бы сокращение. При постепенном разведении реакция расслабления просто постепенно уменьшается и исчезает без контрактильной фазы. Таким образом, действие адреналина на сосуды сердца неопределенно. Оно требует дальнейших исследований.

Благодаря контрактильной реакции сосудов, адреналин выравнивает и возвращает к норме низкое артериальное давление. Гипертонизирующее действие различно при гипотониях разного происхождения. Весьма эффективно периферическое влияние адреналина при гипотонии, вызванной перерезкой спинного мозга. Оно слабее при гипотонии, сопровождающей анемию и отравление амилнитритом, и еще слабее при гипотонии наркотической (Maschii). Гистаминовая гипотония выравнивается адреналином с трудом (Detesch-Alsina).

Среди брюшных внутренностей наибольшую чувствительность к адреналину проявляет селезенка. Вероятно, в селезенке сокращаются не только артерии, но и трабекулы, так как контракция селезенки наступает от доз адреналина, которые еще не вызывают общей гипертонической реакции, и длится дольше общего повышения кровяного давления. Пересаженная на шею путем сшивания селезеночной артерии с сонной, селезенка реагирует на гиперадреналинемию, как и *in situ*. Артериальная контракция селезенки с выжиманием депонированной в ней крови обуславливает увеличение массы крови при адреналиновой гипертонии. Карбоксигемоглобиновый метод показывает, что осторожная адреналинизация увеличивает массу циркулирующей крови у здоровых людей в половине случаев. Особенно значительно увеличение массы циркулирующей крови под влиянием адреналинизации при таких гиперпластических заболеваниях крови, как полицитемия и миелодная лейкемия (Hitzenberger, Tuchfeld).

Селезенка—депо моноцитов и лимфоцитов. Это объясняет лимфоцитоз и моноцитоз, наблюдаемые под влиянием адреналинизации. На контрактильной реакции селезенки основано применение адреналина для диагностики скрытых и старых форм малярии. Плазмодии, благодаря контракции, выжимаются из селезенки и обнаруживаются в периферической крови. Контрактивная реакция с уменьшением объема селезенки и с обескровливанием ее облегчает хирургическое удаление селезенки в случаях спленомегалии.

Дыхание в разгар адреналиновой гипертонии быстро и неглубоко. Ритм его и амплитуда приходят к исходному уровню вместе с выравниванием артериального давления.

Реакция на адреналин **скелетной мышцы** очень непостоянна в зависимости от условий действия, от степени утомления мышцы, от условий испытания *in situ*, или в изоляционной среде. На свежую мышцу адреналин в дозе, повышающей артериальное давление, или не действует (Grübler, Gugliemetti), или подавляет ее сократительность (Boruttori, Kuno-Jes, Takajasa). В мышце, утомленной до потери возбудимости, адреналином

можно вызвать единичные сокращения (Dessy, Grandis). Такое сокращение от адреналина наблюдается на мышцах лягушки, жабы, свинки, кролика (Panalla, Ferreira de Mira). Адреналин укорачивает хронаксию, удлиненную повторным раздражением и утомлением мышцы (Lapicque, Nathan-Larrier, Gugliemetti). Адреналин приближает к норме мышечную хронаксию при аддисонизме (Langlois).

Среди гладкомышечных органов особенно чувствительны к адреналину кишки. У птиц и амфибий, повышая тонус мышечной стенки кишечника, слабая адреналинизация усиливает кишечную перистальтику. Продольная мускулатура кишечника кошки прекращает спонтанное сокращение под влиянием адреналина в разведении 1:20000000 (Magnus). Сегмент кишки кролика прекращает перистальтическое движение в присутствии адреналина 1:40000000 (Hoskins) и даже в разведении 1:80000000 (Stewart, Rogoff). В виду такой чрезвычайной чувствительности, превосходящей чувствительность сосудов, проба на изолированную кишку используется для выявления адреналина в крови. У большинства животных адреналин, наряду с расслаблением стенки кишок, вызывает спазм сфинктеров пилорического, илеоцекального и анального (Sangley). Стенки желчного пузыря и мочевого пузыря тоже расслабляются с понижением давления в полости пузыря. Влияние адреналина на мочевой пузырь и на мочеточники повторяет влияние на них симпатической нервной системы. У млекопитающих это влияние выражается усилением перистальтики мочеточников, сжатием сфинктера и расслаблением мышц стенки пузыря. На бронхиальную мускулатуру действие адреналина ничтожно. Только очень большими дозами его можно вызвать у здорового человека и у здорового животного расслабление бронхиальной мускулатуры. Наоборот, в случае патологического спастического состояния бронхиальной мускулатуры адреналин оказывает довольно значительное расслабляющее влияние. Таково влияние адреналина на бронхиальную мускулатуру во время припадков бронхиальной астмы. Действие адреналина на *erectores pilorum* различно у отдельных видов животных — от отсутствия до ясно выраженной сократительной реакции. Обычно реакция на адреналин наблюдается у животных с хорошо развитыми *erectores pilorum*, у животных, которые и без адреналина часто ставят шерсть дыбом (Elliott). У кошек реакция со стороны *erectores pilorum* сохраняется после экстирпации верхнего шейного узла и дегенерации постганглионарных волокон (Langley).

Выше уже было упомянуто о реакции на адреналин со стороны контрактильных элементов кожи — меланофоров и

пигментных клеток сетчатки. У лягушки адреналин вызывает посветление кожи, благодаря контракции меланофоров. У рыбы *fundulus heteroclitus* сокращение пигментных клеток наступает в присутствии адреналина в разведении 1:50000000. Пигмент сетчатки перемещается в клетке под влиянием адреналина, независимо от адаптации к свету или к темноте.

Адреналовая система и обмен веществ

Как симпатическая иннервация представляет собой иннервацию, способствующую катаболической фазе обмена веществ, так и адреналин стимулирует процессы расщепления и окисления в организме. Эта стимуляция выражается повышением теплопродукции и усилением газообмена. Если принять во внимание влияние адреналина, как фактора анемизирующего кожу, останавливающего потоотделение, т. е. влияние, препятствующее выделению тепла из организма, то *a priori* будет ясно, что наряду с усилением теплообразования адреналин должен вызывать повышение температуры тела. Изменения дыхательного коэффициента для адреналиновой стимуляции обмена не представляют собой ничего характерного, так как стимуляция охватывает всю окислительную фазу в целом. В большинстве случаев у хорошо упитанных животных дыхательный коэффициент под влиянием адреналина не меняется. Изменения его, если они наступают, определяются химическим характером тех нутритивных резервов, которые подвергаются избыточному окислению.

Как видно из предыдущих страниц, адреналин является стимулирующим агентом для многих сократительных элементов, особенно для элементов гладкомышечных. Это делает вероятным, что усиление общего обмена при адреналинизации наступает вследствие усиления двигательной работы. Однако, такой механизм, несомненно имеющий значение, нельзя считать единственной причиной усиления теплообразования. Сравнение данных образования тепла и механической работы показало, что усиление обмена под влиянием адреналина в изолированном сердце опережает механическую работу (Schauss, Bouckaert). Противоречия и разногласия в старых исследованиях объясняются, вероятно, несовершенством дозировки адреналина и применением его в токсических количествах. У человека подкожное введение адреналина всегда вызывает большее или меньшее усиление теплообразования. Попытка доказать, что адреналин не стимулирует обмена, путем исключения мышечной реакции кураре теоретически неправильна. Благодаря своей массе, благодаря подвижности обмена при переходе от состояния покоя

к работе, мускулатура есть главный или один из главных очагов термопродукции. Зачем же его исключать именно при испытании теплопродукции? Конечно, при обездвижении животного тем или иным способом теплообразование страдает как в условиях покоя, так и в условиях стимуляции. Выключение реакции со стороны мышц было бы целесообразным не при разрешении вопроса об адреналиновой стимуляции в положительном или отрицательном смысле. Оно было бы целесообразным в поисках источника избыточного образования тепла, механизма этой стимуляции, когда сам вопрос о существовании стимуляции считается решенным положительно. Действие адреналина на обмен периферично. Изолированная лапа собаки поглощает за минуту на 1 кг веса $2,5-3,0 \text{ см}^3$ кислорода. Через час после изоляции дыхание тканей, учитываемое на основании газового состава артериальной и венозной крови, ослабевает. Прибавление адреналина к питающей крови в концентрации $10^{-8}-10^{-8,5}$ усиливает захват кислорода изолированной лапой. Периферическое стимулирующее действие адреналина оказывает на дыхание лапки лягушки, разобщенной с симпатической иннервацией во избежание рефлексов (Euler). Адреналин стимулирует окислительные процессы в размельченной мышце, как показывают опыты с обесцвечиванием метиленовой синьки. Оптимальная концентрация адреналина для усиления окислительных процессов — $10^{-12}-10^{-10}$ (Algreen). Гладкие мышцы на адреналин по типу обмена реагируют так же, как скелетные. Но реакция их более вялая и медленная. Вероятно, это связано с различной чувствительностью дыхательных систем и с разными порогами раздражения в гладких и поперечноисчерченных мышцах. Для скелетной мышцы раньше, т. е. при большем разведении адреналина, наступает фаза токсического действия. Торможение окисления в скелетной мышце, судя по скорости обесцвечивания метиленовой синьки, начинается с разведения адреналина 10^{-8} , в гладкой — только с разведения 10^{-6} . В печени тормозящего эффекта еще нет даже при разведении адреналина на 10^{-5} (Euler). Вероятно, что и это действие адреналина, может быть, неполностью, но наверное хотя бы отчасти, связано с действием его на симпатическую нервную систему. Усиление окисления в скелетной мышце адреналин уже не вызывает после введения эрготамин или эрготоксин. Адреналин в дозах, активных для других тканей, не вызывает усиления окислации в тканях, лишенных симпатической иннервации — в красных кровяных тельцах (Ellinger), в плаценте, в пупочном канатике (Schmidt, Magnus), в саркоматозной ткани (Euler). Еще более вероятным становится предположение о значении адреналина как фактора физиологи-

ческой стимуляции теплообразования и фактора физиологической регуляции теплоотдачи, если учесть, что искусственное охлаждение ведет к исчезновению или, по крайней мере, к частичному растрачиванию адреналина в хромаффинных клетках (Goormaghtich).

У человека адреналинизация увеличивает содержание аминокислот в крови. По аналогии с общей стимуляцией обмена, по аналогии с усиленным расходом сахарных резервов, наиболее натурально было бы объяснить это повышение концентрации аминокислот в крови адреналиновой стимуляцией белкового обмена. Однако, действие адреналина на белковый обмен незначительно. У нормального, хорошо упитанного животного потеря общего азота или не меняется или увеличивается незначительно. Увеличение выделения азота, если оно настает, идет за счет креатина (Палладин, Тиховинская) и за счет аминокислот (Brel). Вероятно, что усиленное выделение креатина является отражением усиления обмена в мышцах, главным образом, углеводного и связанного с углеводным обменом распада креатинфосфорной кислоты. У животных голодающих с их ограниченным углеводным резервом и с ограничением резервов жировых главная тяжесть адреналиновой стимуляции падает на белковый обмен. У голодающих животных адреналинизация вызывает значительное повышение белкового распада и потерю азотных соединений почками. У птиц адреналиновая стимуляция белкового обмена выражается увеличением концентрации мочевой кислоты в крови (Tashiro). У млекопитающих увеличение концентрации мочевой кислоты и аллантоина не имеет того значения, как у птиц. Образование пуринов в организме млекопитающих не связано с белковым обменом в тесном смысле этого слова. Увеличение количества пуриновых тел под влиянием адреналина наступает скорее вследствие вымывания их, благодаря контрактивным реакциям и перераспределению крови по сосудистым областям.

Исследования влияния адреналина на углеводный обмен начались с открытия в 1901 году Blum'ом адреналиновой гликозурии. За описанием адреналиновой гликозурии последовало описание адреналиновой гипергликемии (Zuelzer) и адреналиновой мобилизации печеночного гликогена (Doyon, Kareff). Blum тогда же высказал предположение, что причина гликозурии при уколе Cl. Bernard'a заключается в раздражении надпочечника и в выбрасывании под влиянием раздражения с центра адреналина в кровь. Действительно, мозговое вещество надпочечника после укола в дно четвертого желудочка перестает хромироваться или хромируется очень слабо. Адреналовая ткань перестает давать цветные реакции на адреналин.

Адреналиновые резервы истощаются. Концентрация адреналина в венозной крови увеличивается до 1:250000. Иногда секреторное раздражение оказывается настолько сильным, что обогащается адреналином не только венозная, но и артериальная кровь. Однако, экстирпация надпочечников или денервация их хотя и уменьшает гликозурию и гипергликемию от укола в дно четвертого желудочка, но не исключает их полностью. Тогда остаются два пути передачи нервного раздражения с центра: или передача его на венадпочечниковые хромаффинные параганглии, т. е. механизм действия опять-таки адреналиновый или адреналиноподобный, или непосредственная передача по нервным симпатическим приводам к сахарному депо — к печени. Путем ли раздражения симпатической нервной системы, путем ли прямого воздействия, вызывающего контрактильную реакцию и таким образом обеспечивающего контакт гликогена печени с диастатическим ферментом, адреналин всегда вызывает усиление гликогенолиза в печени. В этом — основная причина адреналиновой гипергликемии. Этот механизм действия адреналина объясняет, почему у голодающего животного, у сильно истощенного, у животного, только что проделавшего тяжелую мышечную работу, у животного, диабетического или отравленного флоридзином, адреналинизация не вызывает гипергликемического эффекта. У таких животных нет запаса гликогена, который мог бы быть источником избытка сахара в крови.

Потерей гликогенного запаса печенью объясняется и слабая гипергликемическая реакция на адреналин у С-гиповитаминозных и С-авитаминозных животных. Больные острым и хроническим гепатитом, особенно гепатитом тяжелого клинического течения, реагируют на введение адреналина более слабой гипергликемией, чем люди со здоровой печенью (Лифшиц).

Намятышева и Федоров считают, что усиление печеночного гликогенолиза есть единственный механизм адреналиновой гипергликемии. Опыты с ангиостомированными животными показали, что после введения адреналина в крови, отходящей от печени, сахара больше, чем в крови, подходящей к печени, т. е. печень выбрасывает сахар. Наоборот, в крови, отходящей от мышц и от кишечника, сахара меньше на высоте адреналиновой гипергликемии, чем в артериальной крови, т. е. мышцы и кишечник фиксируют сахар из крови.

Гипергликемия, вызываемая ввнным введением левовращающего адреналина, определяется приростом в крови концентраций свободного сахара. Правовращающий адреналин действует в том же направлении, но слабее и медленнее. Реакция на адреналин со стороны сахара крови, как и большинство реакций на адреналин, быстра и коротка. Кривая concentra-

ции сахара повышается круто, достигает максимальной высоты в течение 10—20 минут и дальше, почти не образуя плато, сразу начинает спускаться к исходному уровню, которого достигает через 60—70 минут после введения адреналина. Нередко вслед за адреналиновой гипергликемией наступает фаза понижения концентрации сахара в крови. Эта вторая—гипогликемическая волна на сахарной кривой трактуется многими как выражение „двухфазного действия адреналина“. Однако, адреналин в возникновении гипогликемической фазы вряд ли играет роль. Причина гипогликемии заключается в предшествовавшем ей увеличении концентрации сахара в крови. Гипергликемия не адреналинового происхождения, как гипергликемия алиментарная или вызванная введением концентрированного раствора сахара, тоже быстро сменяется гипогликемической фазой. Таким образом, можно говорить о „двухфазности гликемической кривой“, но не о двухфазности адреналинового влияния.

Адреналин усиливает расхождение и мышечного гликогена. Мышечный гликогенолиз отличается от печеночного тем, что непосредственным продуктом распада его является не глюкоза, как при гидролизе или фосфоролизе печеночного гликогена, а молочная кислота, т. е. мышечный гликогенолиз неразрывно связан с гликолизом. Если сравнить состав крови артерий и печеночной вены на высоте адреналиновой реакции, то окажется, что в венозной крови значительно больше сахара, чем в артериальной. Если же сравнить в разгаре адреналиновой реакции состав крови артериальной и венозной, отходящей от мышцы, то окажется, что в венозной крови больше не сахара, а молочной кислоты (Nitzescu, Munteanu). Эта реакция мышц на адреналинизацию объясняет адреналиновую гиперлактацемию, наблюдаемую вместе с гипергликемией у кролика (Collazo), у кошки (Coro), у собаки (Nitzescu). У лошади подкожное введение адреналина вызывает повышение лактацемии на 60%, гликемии—на 40%. Повышение концентрации сахара и молочной кислоты идет приблизительно равномерно и ликвидируется к четвертому часу после введения адреналина (Blanchard).

Как было указано раньше, эпинефректомия угнетает образование молочной кислоты в мышцах. Гликоген мышцы оказывается как бы заблокированным из-за отсутствия влияния адреналина (Kuschinsky, Nachmansohn).

Hagedorn объяснял адреналиновую гипергликемию не только усилением распада гликогена, но и уменьшением утилизации сахара тканями. Это предположение сделано на основании того, что на высоте адреналиновой гипергликемии разница в содержании сахара в крови вен и в крови капилляров сглажи-

вается. При введении адреналина в мезентериальную вену, т. е. при непосредственном воздействии адреналина на печень, в обход других тканей, в артериальной крови подъем концентрации сахара оказывается значительно большим, чем в венозной. Таким образом, кровь при пассаже через органы на периферии оставляет в них часть своего сахара. Вероятно, в условии введения адреналина в мезентериальную вену адреналин остается в печени, не входя в контакт с другими тканями. При введении адреналина в периферическую вену нормальная разница в концентрации сахара в артериальной и в венозной крови сглаживается. Получается впечатление, что адреналин не только усиливает образование сахара, но и тормозит утилизацию его тканями. Однако, эти данные плохо согласуются со многими другими данными о стимулирующем влиянии адреналина в нетоксических дозах на обмен, на секрецию, на ферментацию. Если указанное наблюдение отсутствия разницы в концентрации сахара в артериальной и в венозной крови подтвердится дальнейшими исследованиями, то придется искать им другое объяснение, — не торможение утилизации сахара, а может быть, образование или освобождение сахара из резервных форм, подобно образованию сахара в печени из свободного гликогена и из связанного, так называемого десмогликогена.

Повторное введение адреналина вызывает усиленный распад гексозофосфатов в мышцах с накоплением неорганических фосфатов (Lask).

Адреналин усиливает окисление углеводов в сердце (Patterson, Starling) с усилением поглощения кислорода (Barcroft, Dixon, Rhade, Ewans). Под влиянием адреналина сердце захватывает больше сахара из питающей среды (Копелянский). Указание Cruikshank'a на расхождение в условии адреналинизации сердцем гликогена до полного его исчезновения не может не вызвать некоторого сомнения. Даже в более выносливой скелетной мышце работа до полного истощения не сопровождается полным истощением гликогенного запаса. Сердечная же мышца значительно чувствительнее к изменениям внешней и внутренней среды. Потеря гликогена при фенилгидразинном отравлении несовместима с дальнейшей работой сердца, т. е. работа сердца прекращается задолго до истощения гликогенного резерва. Сердце, утомленное адреналином, начинает отдавать в окружающую среду молочную кислоту, тогда как при нормальных условиях работы сердце, наоборот, захватывает молочную кислоту из питающей среды.

Реактивность к адреналину меняется в зависимости от электролитного состава среды. Адреналин в содово-сахарном растворе почти не меняет ритма сокращений изолиро-

ванного сердца лягушки. Если к содово-сахарному раствору адреналина прибавить соли калия, ритм сердечных сокращений становится несколько чаще, но амплитуда сокращений остается ограниченной. Кальций без адреналина увеличивает размах сокращений и замедляет их ритм. В комбинации с адреналином кальций без дальнейшего увеличения амплитуды еще больше урежает частоту биений. Если к содово-сахарному раствору адреналина прибавить калия вместе с кальцием, реакция сердца на адреналин приближается к реакции его в полноценной солевой смеси (Rosquet). Гипертоническая реакция на адреналин усиливается при введении его вместе с кальцием. Комбинация адреналина с калием не отражается на высоте и скорости подъема артериального давления, но способствует быстрейшему выравниванию гипертонии.

Действие адреналина усиливается в присутствии аминокислот и, возможно, исходных продуктов их—пептонов и полипептидов (Abderhalden, Gellhorn). Это не стабилизирующее влияние на адреналин, аминокислот, так как аминокислоты не продляют срока реакции на адреналин, но сообщают биологическую активность недействительно малым дозам адреналина. Так же действует гормон щитовидной железы. Реакция сердца, поперечнополосатой и гладкой мускулатуры на адреналин тоже усиливается в присутствии аминокислот. Адреналин в такой комбинации проявляет сильнейшее гипертермизирующее влияние.

Abderhalden и Gellhorn на основании этих данных высказывают предположение, что адреналин, как, вероятно, и всякий внутренний секрет, поступает в кровь в количестве ниже порога раздражения.

Действенность приобретается им на месте реакции, где присутствует соответствующий сенситизатор или активирующий агент. Возможно, что для адреналина таким активирующим агентом оказываются аминокислоты или другие продукты распада белка, причем в распоряжении клетки имеются возможности и стимуляции и торможения адреналиновой активности, например, в виде усиления белкового расщепления или усиления белкового синтеза. С этой точки зрения становятся понятными явления гормонального выпадения, несмотря на исправную функцию внутрисекреторной железы, явления выпадения, обусловленные нарушением условий, необходимых для приведения гормона в деятельное состояние. Авторы этой теории приводят аналогию с холином. Холин есть азотное основание, освобождающееся при распаде фосфатидов во многих клетках, поступающее в кровь и не вызывающее специфической холиновой реакции. В крови концентрация холина недостаточно высока для биологиче-

ского действия. Но, вступая в эфирную связь с кислотами, главным образом с уксусной кислотой, холин превращается в высоко активное вещество, в ацетилхолин. Омыление эфира холина с освобождением азотного основания снова переводит его в мало деятельное состояние, в „внепороговую дозу“. Аланин, лейцин, тирозин, 3-5-дийодтирозин, гистидин и цистин проявляют одинаковое для обоих оптических изомеров действие на адреналин в его влиянии на изолированное сердце. Механизм этого синергизма непонятен. Это не суммирование двух эффектов, так как аминокислоты в применяемых дозах на работу сердца не влияют. Это не индифферентная сенсibilизация сосудов, так как реакции на кальций и барий аминокислоты не изменяют. По отношению к сердцу пороговая концентрация адреналина уменьшается в 10 раз. Так же усиливают аминокислоты действие адреналина на мышцы пищевода.

Физиологическая адреналинемия

Многие исследователи, соглашаясь с фактом выбрасывания адреналина в кровь при патологических условиях, как при шоке, при задушении, при внезапном малокровии мозга, и в экстренные моменты при физиологических условиях, например, при напряженной мышечной работе, скептически относятся к гуморальной адреналиновой регуляции сосудистого тонуса в покойных и нормальных условиях жизни. *Самус* и *Langlois* пишут, что „внутренняя секреция надпочечников не играет никакой роли в тонусе сосудов“. По словам *Vincent'a*, „экскрецию адреналина нельзя рассматривать, как фактор поддержки артериального давления“. *Cannon* считает теорию адреналиновой гуморальной регуляции „теорией тонуса без удовлетворительной экспериментальной базы“. *Pendegout* говорит, что „наиболее характерное действие адреналина — гипертензивное — нельзя считать с уверенностью функцией секреции постоянной и нормальной продукта надпочечника в кровь“. По словам *Schafer'a*, „мало вероятен пассаж адреналина в кровь в количестве достаточном для заметного поднятия тонуса сосудов“. По данным *Trendelenburg'a*, „количество адреналина, поступающее из надпочечника в покое, не влияет на кровяное давление“. *Rachon* говорит, что „существование физиологической адреналинемии и роль ее в поддержании артериального тонуса не доказаны“. По данным *Gley'a*, „в надпочечниковой венозной крови, собранной без всякого нервного раздражения животного, адреналин в физиологически активном количестве не обнаруживается“. По мнению *Houssay'a*, „надпочечниковый адреналин необязателен для поддержания артериального давления. Оно падает после

двусторонней эпинефректомии нескоро—некоторое время оно остается нормальным у собак, лишенных медуллярного вещества". Дальше Houssay делает некоторую уступку: „может быть, адреналин играет какую-нибудь роль в гипертонии". Gleu называет „адреналин, попавший в кровь, отбросом, подлежащим уничтожению".

Исследователи, относящиеся скептически или отрицательно к значению гуморального влияния адреналина, приводят в качестве аргумента своего скептицизма невозможность выявления адреналина в артериальной крови, т. е. именно там, где он, согласно гуморальной теории регуляции, должен был бы действовать. Старые методы определения адреналина неспецифичны и ненадежны. Hoskins замечает, что чем более совершенствуется техника исследования, тем больше показания адреналинемии приближаются к нулю. Trendelenburg в первых своих исследованиях, критикуя теорию Blum'a об адреналиновой природе гликозурии после укола в дно четвертого желудка, замечает, что если бы гипергликемия имела адреналиновое происхождение, она должна была бы сопровождаться гипертонией, чего на самом деле нет. Это возражение Trendelenburg'a было бы весьма серьезным, если бы обязательной предпосылкой адреналиновой гипергликемии была гипертония. Дальше Trendelenburg находит некоторое соглашение: уколовая гипергликемия зависит, действительно, от гиперсекреции адреналина. Гипертонической же реакции может и не быть, так как чувствительность гликогенолитической реакции выше чувствительности реакции сосудистой. Несмотря на все приведенные факты и цитаты, несмотря на то, что учение о выработке мозговым веществом надпочечника гормона в буквальном смысле этого слова, т. е. о выработке специфического вещества, выделяемого в кровь и действующего через кровь, в значительной степени поколеблено, нельзя не признать, что хромаффинные клетки все-таки существуют не как рудимент, не как какая-то случайность развития, а как жизненно необходимая ткань.

Физиологически и анатомически бросается в глаза постоянная связь хромаффинной ткани с симпатической нервной системой. Недаром хромаффинные элементы сопровождают у высших животных симпатическую нервную систему по всему ходу ее ганглиев, узлов, сплетений и волокон. Недаром хромаффинная субстанция у некоторых низших животных, у которых еще нет дифференцировки адреналовых клеток, включена непосредственно в нервные элементы. Недаром в настоящее время многие исследователи склоняются к признанию убиквитарного симпатикомиметического вещества, которое называется то Sympathicusstoff, то симпатином, то адреналино-

подобным веществом, то просто адреналином. Например, Cannon признал симпатин, образующийся в мышцах, снабженных симпатической иннервацией, обыкновенным адреналином. Недаром в процессе эволюционного развития реактивность к адреналину дифференцируется на самых низших ступенях развития (Нат. Медведева, Ермаков). Анатомические и функциональные соотношения, местный часто строго ограниченный характер действия адреналина на симпатическую нервную систему, непонятный с точки зрения гуморального действия, привели к теории о действии адреналина и адреналиноподобных соединений, вырабатываемых параганглиями, на месте их продукции на прилежащие элементы симпатической нервной системы (Богомолец).

Как было уже упомянуто раньше, адреналин—вещество очень нестойкое. Он легко окисляется и разрушается многими тканями, особенно печенью. Инактивирующее действие печени, как тоже уже было упомянуто, сохраняется и в бесклеточных печеночных препаратах. Весьма вероятно, что инактивирующее адреналин вещество вымывается из печени кровью. Венозная кровь надпочечников, несущая в себе, согласно гуморальной теории, гормон, изливается в полую вену, вскоре смешивается с кровью, отходящей от печени, проходит малый круг кровообращения и с артериальной кровью (в которой адреналин, кстати, не обнаруживается) подходит к исполнительным, реагирующим на адреналин органам. Таким образом, гуморальная теория принуждает допустить, что так легко инактивируемое многими органами, которые встречаются на его пути, соединение минует безнаказанно два таких сильных барьера, как печень и легкое. Но даже если допустить возможность такого безнаказанного пассажа, то как объяснить с точки зрения гуморального механизма действия способность адреналина повышать артериальное давление без гипергликемической реакции, без влияния на кишечную перистальтику, без расширения зрачка, без изменения тонуса гладкомышечных органов? Еще труднее с точки зрения гуморального механизма действия объяснить местные изменения сосудистого тонуса, перераспределение крови при работе мышц, при изменениях температуры кожи, при рабочей гиперемии отдельных желез. Эти местные реакции при правильной физиологической регуляции в большинстве случаев не сопровождаются ни общей гипертензией, ни гипергликемией, ни расходом печеночного гликогена, ни контракцией селезенки, ни изменением состава белой крови, ни всеми прочими изменениями, наблюдаемыми при искусственно причиненной гиперадrenaлиемии.

Некоторые экспериментаторы пытаются доказать истинно гормональное значение адреналина на основании реакции

на кровь, отходящую от надпочечников. Понятно, что венозная кровь надпочечника, особенно взятая в условиях наркоза, или травмы, или нервного раздражения, содержит больше адреналина, чем кровь, отходящая от других органов, как всегда венозная кровь уносит из данной ткани продукты ее жизнедеятельности. Однако, эти опыты слишком далеки от физиологических условий.

Метод сосудистого анастомоза, применяемый для регистрации выделения адреналина в кровь, заключается в отведении надпочечниковой венозной крови одного животного в кровь другого животного (Tournade, Chabrol, Malméjac). У собаки после переливания крови из надпочечниковых вен возникает ряд симптомов возбуждения симпатической нервной системы в виде повышения артериального давления, контракции селезенки, уменьшения объема почки, увеличения содержания сахара в крови. Однако, эти реакции у реципиента наступают только в условии раздражения надпочечника у животного донора. Действие такой крови, вводимой в кровь другому животному, трудно отождествлять с физиологической реакцией. По оценке Богомольца, „этот сложный и остроумный эксперимент доказывает, что адреналин, введенный в кровь, действительно вызывает раздражение симпатической нервной системы. Таким образом, этими опытами и этой теорией мы возвращаемся, в конце концов, к исходу адреналиновой истории, к данным Schaffer'a и Oliver'a, полученным в 1895 г. и показавшим гипертензивное действие адреналина, введенного в кровь“.

Адреналин, вырабатываемый в параганглиях, действует на месте продукции, непосредственно на симпатические элементы, при которых располагаются хромаффинные клетки. Введение адреналина в надпочечник, связанный с организмом только нервной связью, изолированный от связи кровяной, вызывает симпатические реакции в виде повышения кровяного давления (Аверьянов) и в виде гипергликемии (Медведева). Адреналин же, попавший в кровь, недаром Gley называет „отбросом, подлежащим уничтожению“. Нейрокринный характер функции желез внутренней секреции, впервые распознанный Богомольцем по отношению к хромаффинной системе, не ограничивается адреналовой тканью. В последние годы в западной литературе много внимания посвящается „нейрокринии гипофизарной“.

Адреналиновая интоксикация

Одновременно с открытием биологической активности мозгового слоя надпочечных желез было открыто и токсическое его действие. При ввенном введении для кролика смертель-

ным оказалось количество экстракта, соответствующее 0,1—0,2 мг адреналовой ткани на кило веса, для свинки тоже 0,1—0,2 мг, для кошки—0,3 мг, для собаки—0,5—0,8 мг. При подкожном введении свинки и кролики переносят количество экстракта, соответствующее 8—10 мг надпочечника, собаки 5—6 мг. Для мыши весом в 10—15 г смертельная доза при подкожном введении—0,1 мг.

Смерть наступает или в ближайшие минуты после введения экстракта при судорожных явлениях, или через несколько часов при явлениях протрации и гипотермии.

Лягушки к надпочечниковым экстрактам значительно резистентнее.

Bottazzi ядовитость надпочечниковых экстрактов приписывал адреналину. Правовращающий адреналин значительно менее токсичен, чем левовращающий натуральный изомер. Для свинки смертельная доза d-адреналина равна 0,1—0,5 мг на кило веса. При ввеном введении адреналина в токсической дозе смерть наступает от фибрилляции и остановки желудочков сердца. Особенно велика токсичность адреналина при наркозе, когда сердце может остановиться от 0,01—0,02 мг адреналина. Это так называемое адреналиново-хлороформное *syncope*. Несчастья такого рода хорошо известны в клинике, где адреналин применяется для местного обескровливания. В эксперименте хлороформно-адреналиновое отравление выражается коротким периодом одышки, за которым быстро следует смерть. На вскрытии обнаруживается отек легкого с переполнением альвеол и малых бронхов кровянистой жидкостью.

При введении токсических доз адреналина под кожу первый период возбуждения с рвотой и с кровавым поносом сменяется периодом слабости, протрации и развитием парезов. От начала второго периода до смерти животного проходит от нескольких часов до суток. На вскрытии обнаруживаются гиперемия брюшных внутренностей, серозные, иногда кровянистые транссудаты в полостях, кровоизлияние под плеврой и под перикардием. Сердце размягчено. Легкое отечно. Кишки воспалены и иногда геморрагичны.

Механизм смерти от ввеного введения токсического количества адреналина понятен. Это острое нарушение кровообращения с перегрузкой и отказом правого сердца. Но неизвестно, почему животное погибает при введении адреналина под кожу. Обычно патологоанатомических данных недостаточно, чтобы объяснить наступление смерти. Местное некротизирующее действие адреналина хорошо известно всем, кто когда-нибудь пытался вводить его под кожу. Но и после введения адреналина в вену иногда обнаруживаются некротические гнезда в отдаленных от места введения участках—в инфиль-

траванной и гиперемированной печени, в почке. Слизистые оболочки желудка, кишок и мочевого пузыря подвергаются дегенерации. Признаки дегенерации обнаруживаются и в щитовидной и в надпочечных железах. Геморрагические гнезда встречаются в центральной нервной системе. Если интоксикация тянется достаточно долго, в сердце образуются ишемические инфаркты, фиброзное воспаление мышцы, гипертрофия левого желудочка, участки гиалинизации и омертвения.

Несмертельные токсические дозы адреналина при повторном введении вызывают гипертрофию сердца и атероматоз аорты и артерий. Впервые такие изменения в эксперименте были получены Josué. В дальнейшем эти опыты с тем же успехом были многократно повторены. Особенно пригодный объект для такого эксперимента — кролик с его лабильной и мало резистентной сердечно-сосудистой системой. Атероматозные изменения в сосудах удается вызвать только вены введением адреналина. Предрасполагающими агентами в развитии изменений в артериях являются различные патологические состояния и нарушения физиологического равновесия, как привычное тяжелое утомление, избыток извести в пищевом рационе, кастрация, длительные инфекционные заболевания. Повреждения, вызываемые адреналином, локализируются преимущественно в артериях крупного калибра, как сонная, бедренная, подвздошная, легочная. Реже поражаются полые вены. Наибольшего развития дегенеративные изменения достигают в аорте, где образуются сливные атероматозные бляшки и аневризмы. Первыми поражаются эластичные и мышечные волокна артерий — сначала в виде перерождения, потом в виде деструкции и импрегнации кальцийными солями. Гипертрофия сердца наступает почти всегда вместе с атероматозом аорты. Редко сердце гипертрофируется при здоровой аорте. Так же редко гипертрофированные мышечные волокна сердца подвергаются дегенерации при нетронутой аорте. Механизм возникновения описанных нарушений может быть двояким. Или это есть результат прямого токсического действия адреналина на клетки, или дегенерация и деструкция наступают, как следствие длительной гипертензии. Вряд ли гипертензия сама по себе играет решающую роль. Правда, введением адреналина вместе с гипотензивными веществами иногда удается предотвратить развитие атероматоза. Однако, чаще он все-таки развивается, несмотря на отсутствие гипертензии. Не следует также забывать, что атероматоз сосудов очень часто встречается у кроликов, не подвергавшихся никаким экспериментам.

В надпочечнике телят был найден железосодержащий дериват адреналина — синее вещество, легко растворимое в воде,

вероятно, хиноидной структуры. Повторное введение этого адреноферина вызывает у кролика расширение сердца без гипертрофии. Периваскулярное и паренхиматозное воспаление в почке и склеротические изменения в ней довольно часто встречаются у кролика, как спонтанное заболевание, — приблизительно в 30%. У кроликов после повторного введения адреноферина частота такого заболевания повышается до 64%. Отравление адреноферином сопровождается характерной для недостаточности почек азотемией (Arloing, Paviot, Jossebard, Morel).

С точки зрения физиологического действия адреналина и с точки зрения патогенеза адреналиновой интоксикации, интересно, что действие его значительно ослабляется не только упомянутыми раньше инактиваторами или веществами, вступающими с ним в реакцию, но и веществами, близкими к натуральному адреналину, как правовращающий его изомер, или ближайшие продукты распада адреналина. Предварительное введение d-адреналина значительно повышает резистентность к l-адреналину. Мыши после такого предварительного введения выживают после дачи 2—10-кратных смертельных доз l-адреналина (Abderhalden, Slavu). Предварительное введение d-изомера ограничивает адреналиновую гликозурию (Watermann, Pollak). Прекращение реакции на l-адреналин *in vivo* идет быстрее, чем разрушение адреналина, вероятно, вследствие ослабляющего реактивность влияния первых продуктов его инактивации (Stuber, Russmann, Proebsting). В процессе окисления адреналина тирозиназой образуются вещества, угнетающие инотропные и хронотропные реакции в сердце лягушки (Heirmann).

Адреналовая система и железы внутренней секреции

Гипофиз. Выше было упомянуто, что некоторые экстракты железистой доли гипофиза вызывают изменения в кортикальном слое надпочечника, напоминающие изменения при усиленной секреции. Исследуя действие таких активных для надпочечниковой коры, или кортикотропных препаратов гипофиза на надпочечник, Anselmino, Hoffmann и Herald обнаружили морфологические изменения и в медуллярной его части. У мышей мозговой слой надпочечника состоит из крупных полигональных клеток с немногочисленными мелкими вакуолами. Хромаффинное вещество в протоплазме расположено компактно. После применения гипофизарного экстракта хромаффинное вещество исчезает почти полностью. Размер и число вакуол увеличиваются до того, что они заполняют большую часть клетки. Это не ячейки, содержавшие до фиксации жир, как показало окрашивание на жир. Мозговое вещество гипере-

мировано. Реакция на введение прегипофизарного препарата начинается через 8—10 часов и заканчивается в течение первых или вторых суток. Эти данные показывают, что стимулирующее влияние гипофиза не ограничивается кортикальной тканью, но распространяется и на ткань медуллярную. Однако, эти данные, как и признание существования специфического гипофизарного адренотропного гормона и трактовка описываемых результатов, встречены были довольно скептически. Elmer, Giedosz и Scheps прямо пишут, что доказательства стимулирующего действия гипофиза на медуллярную ткань надпочечника нет. Никто не доказал ни атрофии адреналовой ткани в результате гипофизэктомии, ни гипертрофии ее под действием гипофизарных экстрактов. Так называемое адренотропное вещество вызывает не гипертрофию мозгового слоя надпочечника, а только просветление его, вследствие вакуолизации и уменьшения содержания хромаффинного вещества. Гипофизэктомированное животное имеет склонность к гипогликемическим состояниям. Предположение об избыточном образовании у таких животных инсулина не оправдалось. Заподозрев недостаточность у гипофизэктомированных животных глико-адреналовой регуляции, Kéripow проверил у гипофизэктомированных животных содержание адреналина в надпочечниковой венозной крови по методу Писемского и Кравкова. Кровь гипофизэктомированных собак вызывает контрактильную реакцию со стороны сосудов изолированного уха кролика гораздо сильнее, чем кровь здоровой собаки. Вероятно, адреналина в крови опытной собаки больше, чем в норме, т. е. адреналиновая секреция отнюдь не угнетена. Инсулиновая гипогликемия у гипофизэктомированных собак вызывает реактивную выработку адреналина не хуже, чем у нормальных. На основании этих данных, Kéripow допускает необходимость для мобилизации сахарных резервов содружества двух гормонов—гипофизарного и адреналового. Гипофизопривная гипогликемия от угнетения адреналовой секреции не зависит. В печени, изолированной от гипофизэктомированной лягушки, адреналин вызывает слабейший гликогенолитический эффект, чем в печени, изолированной от лягушки нормальной (Fuchs, Grenier, Loewi). В свою очередь, гипофизарный препарат, гипергликемизирующий нормальное животное, не действует на гликемию у животного эпинефректомированного (La Barre, Fitz). Однако, последние данные вряд ли особенно убедительны, с точки зрения содружества гипофизарного и адреналового гормонов. Эпинефректомированное животное не реагирует на многие воздействия не потому, что из цепи системы выпадает определенный гормон, а потому, что животное быстро приходит в такое состояние, когда оно вообще

перестает реагировать на все раздражители. Это так же мало убедительно в попытке установить определенные взаимоотношения между железами внутренней секреции, как например, указание на уменьшение диабетической гипергликемии (Zuelzer, Mayer, Frouin). Диабетическая гипергликемия и спонтанно понижается нередко в последние часы жизни депанкреатизированного животного, благодаря угасанию всех жизненных процессов. Вряд ли можно думать, что эпинефректомия улучшает состояние депанкреатизированного животного, а не приближает этого последнего периода угасания. Клинические наблюдения и экспериментальные данные о действии гипофизарных экстрактов позволяют сделать предположение, что взаимоотношения между гипофизом и адреналовой тканью не представляют собой ничего специфического в смысле антагонизма или синергизма. Но как и по отношению к интереналовой ткани, как по отношению ко всем тканям в организме, гипофиз оказывается стимуляционным и ростовым фактором.

Поджелудочная железа. Идея об антагонизме адреналовой системы с инсулярной тканью поджелудочной железы родилась из наблюдения над противоположным влиянием адреналина и инсулина на содержание сахара в крови. Инсулиновая гипогликемия усиливает секреторную деятельность адреналовой ткани. В самом надпочечнике при инсулиновой гипогликемии количество адреналина уменьшается. У здорового человека инсулинизация сопровождается сокращением селезенки, некоторым повышением артериального давления и лимфоцитозом. При глубокой инсулиновой гипогликемии—до 50 мг% сахара—увеличивается минутный и систолический объем. Инсулиновая гипогликемия иногда сопровождается сердцебиением, бледностью, дрожью и неприятным чувством беспокойства. Эти спутники инсулиновой гипогликемии наводят на мысль о реактивной гиперадреналинизации (Kugelman). Кризы Рауля с гипертонией, гипергликемией, гиперлейкоцитозом и лимфоцитозом в ответ на инсулинизацию тоже похожи на картину гиперадреналинемии. Реакция медуллярной ткани надпочечника при инсулинизации, однако, является реакцией не на инсулин, а на гипогликемию, причем реакция эта связана с возбуждением симпатической иннервации надпочечника. Комбинирование инсулинизации с введением гинергена, т. е. виннокаменнокислого эрготамина, в большинстве случаев устраняет сердечно-сосудистые явления при инсулиновой гипогликемии, несмотря на глубокую гипогликемию (Kugelman).

В условиях эксперимента постинсулиновая гиперадреналинемия подавляется перерезкой спинного мозга между шестым и седьмым позвонками (Sato). Раздражителем симпатической

нервной системы, реакцией на который оказывается усиленное образование адреналина, является не сам инсулин, а обусловленная инсулином гипогликемия, подобно тому, как раздражителем островковой ткани при адреналиновой гипергликемии является не сам адреналин, а сахар, накопившийся в избытке в крови под влиянием адреналинизации. Промывание головы животного гипогликемической кровью, взятой от другого животного в разгар инсулиновой реакции, стимулирует путем раздражения нервных центров секрецию в адреналовой ткани. Эта стимуляция секреции констатируется по увеличению содержания адреналина в крови надпочечниковых вен. Раздражение нервных центров вызывается не инсулином в крови, а низким уровнем сахара в ней. Если добавлением сахара довести гликемию у инсулинизированного животного до нормы, раздражения надпочечника не наступает (La Barre, Sarig). Отсюда понятно, что гормональная активность поджелудочной и надпочечниковой желез направлена на регуляцию определенного уровня сахара в крови, причем обе железы функционируют самостоятельно и без непосредственной зависимости одна от другой. Определение концентрации сахара в крови во время развития и нарастания инсулиновой гипогликемии каждые 1—2 минуты показало, что развитие гипогликемии идет не непрерывно. Кривая гликемии имеет вид мелких зубцов с небольшими подъемами перед каждым периодом спуска. Моменты спусков сопровождаются учащением пульса.

Meythaler, проводивший это кропотливое наблюдение на 47 людях, объясняет зубчатый характер гликемической кривой и периоды учащения сердцебиения реактивной гиперадреналинизацией. Адреналиновая секреция определяется не абсолютным количеством сахара, а изменением его концентрации. Такое же реактивное образование адреналина наблюдается в период выравнивания алиментарной гипергликемии, когда уровень сахара в крови еще достаточно высок. Избыток адреналина в крови человека в период выравнивания гипергликемии удается уловить на основании влияния крови и на сосуды изолированного уха кролика и на изолированное сердце лягушки, гипотонизированное аконитином.

Как инсулинизация с вызываемой ею гипогликемией стимулирует образование адреналина, так и адреналинизация с вызываемой ею гипергликемией стимулирует образование инсулина. Адреналинизация влияет независимо от парасимпатической иннервации. Гуморальный путь воздействия доказывается включением в циркуляцию депанкреатизированного животного поджелудочной железы другого животного. Адреналинизация такого животного вызывает гипогликемическую реакцию, т. е. уси-

ливает секрецию островковой части поджелудочной железы, не связанной с нервной системой. Zunz и La Barre, на основании этих опытов, приписывают адреналину роль физиологического раздражителя островковой части поджелудочной железы. Однако, на основании гиперсекреторной реакции инсулярного аппарата на всякую гипергликемию, не только на адреналиновую, с одной стороны, и на основании гиперсекреторной реакции адреналовой ткани на всякую гипогликемию, не только на инсулиновую, с другой стороны, более вероятным кажется другое объяснение этих взаимоотношений. В описанной постановке Zunz'a и La Barre'a поджелудочная железа реагирует не на адреналин, а на избыток сахара в крови, как она реагирует на избыток сахара любого происхождения, независимо от адреналина. Таким образом, физиологическим раздражителем инсулярной ткани является скорее избыток сахара, чем адреналин, как и физиологическим раздражителем адреналовой ткани скорее являются изменения в концентрации сахара, чем инсулин.

И инсулин, и адреналин у здорового животного уменьшают содержание аминокислот в крови (Luck, Morse). У эпинефректомированных животных содержание аминокислот в крови изменяется только под влиянием адреналина. Инсулин на аминокислоты таких животных не действует. Отсюда неожиданный вывод: значит, инсулин на аминокислоты действует не прямо, а через посредство надпочечников (Davies, Winkle). Не значит ли это скорее, что адреналин у эпинефректомированных животных вносит недостающий фактор, влияющий на уровень аминокислот в крови независимо от поджелудочной железы, тогда как инсулинизация таких животных ничего не прибавляет, так как собственного инсулина у эпинефректомированных животных достаточно?

Некоторые любители схем взаимоотношений желез внутренней секреции гипосюрренальную гипогликемию объясняют тем, что, благодаря выпадению антагонистического инсулину гормона, животное оказывается в состоянии гиперинсулинизма. Однако, состояние эпинефректомированного животного очень мало похоже на гиперинсулинизм. Кроме того, кровь и лимфа эпинефректомированного животного не обладают гипогликемизирующим свойством (Viale), которым они должны были бы обладать в случае гиперинсулинизма.

В происхождении диабетической гипергликемии адреналовая ткань не играет роли. Гипергликемия, вследствие экстирпации поджелудочной железы, конечно, наступает у животных с выжженной предварительно медуллярной частью надпочечника (Houssay, Lewis). Если надпочечники удалить у депанкреатизированного животного, гипергликемия и гликозурия сохра-

няются, пока животное остается в более или менее приличном состоянии. В состоянии умирания, которое очень быстро наступает после таких воздействий, диабетическая гипергликемия несколько уменьшается (Lewis, Turcatti). В качестве аргумента антагонистических взаимоотношений инсулярной и адреналовой желез Gayet и Guillaumie приводят отсутствие гликозурии у депанкреатизированных и эпинефректомированных животных после удаления у них трансплантированной поджелудочной железы. Было бы, наоборот, удивительно, если бы животное в таком состоянии еще смогло реагировать гликозурией. Выше было упомянуто, что эпинефректомированные животные вообще трудно дают гипергликемическую реакцию даже на такой бесспорно гипергликемизирующий агент, как адреналин, независимо от каких бы то ни было антагонизмов. Указание Cominata на исчезновение диабетических явлений у депанкреатизированного животного после денервации надпочечников не подтвердилось дальнейшими испытаниями. Частичная и полная депанкреатизация вызывает нарушение обмена, независимо от того, были ли или не были одновременно или предварительно денервированы надпочечники (Formiguera, Puche). Одновременное удаление поджелудочной железы и надпочечников ведет к быстрой гибели животного при гликемии в 85—100 мг%, не потому, что эпинефректомия препятствует развитию диабета, но потому, что за короткий период выживания диабетическая гипергликемия не успевает развиваться. После двухмоментной операции, т. е. после удаления сначала одного надпочечника, потом второго вместе с поджелудочной железой, животное погибает в гипогликемии, как после простой эпинефректомии. Удаление только мозгового вещества надпочечника не облегчает течения панкреатического диабета и не уменьшает диабетической гипергликемии. Диабетическая гипергликемия, действительно, нередко падает, если животному вырезать оба надпочечника. Это падение, как и понижение гликемии после простой эпинефректомии, удается задержать введением кортикальных препаратов надпочечника, которые отдалают наступление симптомов острой надпочечниковой недостаточности. Из этих наблюдений был сделан опять неожиданный вывод: для развития диабета необходимо участие не адреналовой, а интереналовой ткани (Viale). Почему не сделать было более логичного вывода, что для развития панкреатического диабета необходимо прежде всего время, которым не располагает умирающее от эпинефректомии животное? Хорошо известно, что явления выпадения внутрисекреторной деятельности поджелудочной железы не развиваются в ближайшие часы после депанкреатизации.

Количество адреналина меняется в различные фазы **полового цикла** в обратном отношении с содержанием фолликулина в яичнике (Siegert, Meyers, King). Адреналинизация задерживает и прерывает половые циклы у крыс (Kraul). Осторожная рентгенизация яичников с расчетом на стимуляцию секреции способствует уменьшению содержания адреналина в надпочечнике. Энергичная рентгенизация яичников вызывает, наоборот, накопление адреналина в надпочечнике. Адреналин задерживает созревание фолликула (Mauromati, Crainiceanu).

Раньше было упомянуто об усилении симпатических реакций на адреналин гормоном **щитовидной железы** и об особенной чувствительности к адреналину гипертиреотиков и базедовиков. В условии эксперимента сенсibiliзирующее влияние щитовидной железы выражается усилением гипертонической реакции на адреналин при введении его вместе с тироксином.

Kylin указал на сенсibiliзацию к адреналину **паратиреоидными** препаратами у субъектов с ваготоническим типом реакции на адреналин. Однако, влияние это непостоянно, как непостоянно и нехарактерно изменение реактивности к адреналину при паратиреопривной тетании (Csepai, Fernbach).

Водные безбелковые экстракты **шишковидной железы** гипотензивны. Периферическое сосудорасширяющее действие этих препаратов легко констатируется на денервированных органах, например, на почке. Гипотензивные препараты эпифиза оказывают стимулирующее влияние на мозговую ткань надпочечника. Кровь, отведенная от надпочечника животного, обработанного эпифизарным экстрактом, у другого животного вызывает сокращение селезенки и иногда некоторое повышение кровяного давления. Действие эпифизарного экстракта на надпочечник прямое. Это не есть реакция адреналовой ткани на гипотонию, вызванную эпифизарным экстрактом, так как реакция сохраняется и после перерезки всех депрессорных нервов и после денервации мезентериальной артерии (Malmejác, Desanti). Эти данные имеют интерес скорее с точки зрения вообще реактивности надпочечника, чем с точки зрения гормональных взаимоотношений. Неизвестно, есть ли гормон шишковидной железы в ее водном безбелковом экстракте, и неизвестно, что вообще есть в этом экстракте, кроме гормона, что может оказывать влияние на адреналовую ткань.

Из приведенных данных можно сделать вывод, что избирательной функциональной связи адреналовой системы с другими железами внутренней секреции нет, как нет такой связи и для интерреналовой системы. Физиологически адреналовая система общностью функций связана прежде всего с вегета-

тивной нервной системой. Главное физиологическое значение мозгового вещества надпочечников—создание тонуса, стимуляция и поддержка нормальной реактивности симпатической нервной системы. Главный механизм действия гормонов адреналовой системы—адреналина, симпатина, симпатикомиметических веществ—их влияние на симпатическую нервную систему на месте выработки гормона, т. е. непосредственно, нейрокринно на элементы симпатической нервной системы.

Значение надпочечников в некоторых клинических патологических состояниях

Надпочечниковые железы подвергаются морфологическим и функциональным изменениям при многих патологических состояниях, и многие патологические состояния осложняются или вызываются извращением функции надпочечников.

Среди клиницистов весьма распространен взгляд на аддисонову болезнь и на аддисонизм как на заболевания, обусловленные недостаточностью надпочечников. Наиболее характерный признак аддисоновой болезни заключается в глубокой адинамии, в астении, противоречащих, казалось бы, часто неплохой общей упитанности больных, в низком артериальном давлении, в гипотермии, в гипогликемии, в плохой реактивности по отношению к раздражителям симпатической нервной системы. Таким образом, общая картина аддисонизма соответствует картине глубокого угнетения тонуса, настоящего бессилия симпатической нервной системы. Частой, хотя и не постоянной находкой на вскрытии умерших от аддисоновой болезни оказывается поражение надпочечника, главным образом, туберкулезное поражение. Однако, нередко надпочечник сохраняет совершенно нормальный вид. Низкое артериальное давление у аддисоников поднять трудно. Оно плохо, вяло реагирует на адреналинизацию. В противоположность гипотонии в состоянии коллапса после шока, когда ввенное введение адреналина повышает упавшее давление до нормы и выше нормы, у аддисоников артериальное давление упорствует адреналину и остается на низком уровне. Этот факт, хорошо известный клиницистам, наводит на мысль, что при гипотонии аддисоника дело, очевидно, не в отсутствии и не в недостатке адреналина, а в потере реактивности на него симпатической нервной системы.

В случаях сохранения надпочечников нормальными при аддисонизме вряд ли можно говорить о причине аддисонизма в недостаточности или в гипофункции надпочечников. Картина аддисоновой болезни нередко развивается при туберкулезном поражении одного надпочечника, несмотря на то, что второй

остается здоровым и работоспособным. Особенно ясно противоречит взгляду на аддисонизм, как на надпочечниковую недостаточность, успех хирургического удаления одного пораженного туберкулезом надпочечника. Казалось бы, явления недостаточности должны были бы возрасти, а они проходят. Многочисленные и однообразные экспериментальные данные утверждают, что не только частичное, но и полное удаление одного надпочечника недостаточности совершенно не создает. Но успех операции односторонней эпинефректомии у аддисоников при туберкулезном поражении одного надпочечника станет вполне понятным, если надпочечник, пораженный туберкулезом, рассматривать как очаг, из которого распространяется интоксикация, угнетающая симпатическую нервную систему. „Поражение надпочечников и притом далеко не всякое является отнюдь не единственной причиной аддисоновой болезни. В тех случаях, где единственным патологоанатомическим субстратом заболевания оказывается туберкулез одного надпочечника, нет никаких оснований считать, что причина болезни в понижении внутрисекреторной функции надпочечника. Скорее можно было бы думать о качественном изменении продуктов внутренней секреции, становящихся, вследствие этого, токсическими для симпатической системы. Вероятнее всего, однако, дело идет при этом о нарушении функции брюшной симпатической системы, вследствие постоянного раздражения туберкулезным ядом или токсическими продуктами обмена и т. п. клеток и волокон, которыми так богато мозговое вещество надпочечника и которые служат проводниками трофических и тонизирующих влияний, исходящих со стороны их хромаффинных элементов“ (Богомолец, Кризис эндокринологии, 1927).

Надпочечник и гипертония. Гипертонизирующее влияние надпочечникового гормона, с одной стороны, патологоанатомические изменения в надпочечниках, обнаруживаемые нередко при различных клинических формах гипертонии, с другой стороны, нарушения артериальной системы, сопровождающиеся длительным повышением артериального давления в условиях экспериментальной хронической адреналиновой интоксикации, направляют мысль на путь исследования роли надпочечников в патогенезе артериальной гипертонии у человека. Известен ряд случаев пароксизмальной и перманентной гипертонии при опухолях мозгового вещества надпочечника (Orth, Paul, Büchner-Kalk). Французские клиницисты склонны связывать артериальную гипертонию с опухолями кортикальной части надпочечника. Некоторые формы гипертонии, как гипертония нефритическая, связаны с увеличением мозгового вещества надпочечника. Адреналогенные приступы пароксизмальной

гипертонии при опухоли мозгового вещества напоминают картину реакции на ввешное введение адреналина. Химическое исследование показало увеличение содержания адреналина в крови некоторых гипертоников. На вскрытии — гипертрофия мозгового вещества надпочечников и добавочной хромаффинной ткани, увеличение содержания в них адреналина, иногда присутствие незрелых симпатических клеток (Ernauld, Pickard). Kuré, Okinaka, Nagai, Murakami указали на гипердреналинемию у эссенциальных гипертоников. До 1935 года были опубликованы шесть случаев прекращения пароксизмальной гипертонии после удаления надпочечниковых опухолей. Это случаи Mayo, Shipley'я, Porther'a, Kulk'a, Leriche'a, Surmondt'a. Больной Volhardt'a, оперированный по поводу опухоли надпочечника, умер вскоре после операции.

Вероятно, адреналиногенны некоторые случаи перманентной гипертонии, сопровождающей опухоли мозгового вещества надпочечника, органа Zuckerkandl'я или добавочной хромаффинной ткани. Клинически они имеют характер бледной гипертонии, напоминающей гипертонию при почечном склерозе. Такая форма гипертонии часто сочетается с гипергликемией и гликозурией (Biedl, Wiecheds). Иногда перманентная гипертония представляет собой продолжение в развитии гипертонии пароксизмальной. Однако, адреналогенный характер можно допустить только по отношению к немногим формам гипертонии. В большинстве случаев в крови гипертоника избытка адреналина обнаружить не удастся. Само существование не только адреналина, но каких бы то ни было прессорных веществ в крови гипертоников для большинства форм гипертонии сомнительно. С другой стороны, гипертония — один из симптомов опухолей кортикальной части надпочечника. Клинике известны случаи изменения гипертонического состояния после хирургического удаления гипернефромы (Volhard), удаления одного гипертрофированного надпочечника при вирилизме (Murray-Simpson), после вырезания рака интерреналовой ткани (Wilder, Kepler).

Излечение застарелых высоких гипертоний иссечением одного надпочечника возможно. Но успех операция дает в небольшом числе случаев — в тех случаях, где терапия каузальна, — т. е. где надпочечниковое происхождение гипертонии бесспорно. В условиях экспериментальной гипертонии, вызванной по Neumans'у и Bouckaert'у перерезкой четырех регуляторных нервов, односторонняя эпинефректомия не оказывает никакого влияния на повышенное кровяное давление. Удаление половины второго надпочечника дает временное выравнивание давления с дальнейшим новым повышением его (Fontaine, Mandel). При гипертонии, вызванной денервацией

каротидного синуса, даже полная эпинефректомия дает только временный эффект. Удаление же одного надпочечника у таких гипертонизированных животных не дает никакого эффекта (Leriche, Fontaine, Fröhlich).

Так же неудачной приходится признать попытку лечения местной гипертонаии в виде периферических артериальных спазмов, болезни Raynaud, спонтанной гангрены экстирпацией одного надпочечника. Если не в надпочечнике гнездится причина гипертонаии, то вряд ли целесообразно удалять его и рассчитывать на успех.

Как упомянуто было раньше, патологоанатомические изменения в виде гиперемии, кровоизлияния, воспаления, дегенерации и омертвения надпочечников—частые находки у умерших от интоксикации и инфекционных заболеваний, особенно от острых инфекций. Некоторые клиницисты склонны приписывать этим изменениям существенную, даже решающую роль в ходе заболевания и даже объяснять внезапную смерть отказом надпочечников, острой надпочечниковой недостаточностью. Однако, такие утверждения еще нуждаются в проверке. Во всяком случае, принимать их должно с осторожностью.

Н. Б. МЕДВЕДЕВА
ДОКЛАДЫ

ГЛАВ

ПОЛО

Строение половых

И. Искли природы

Происхождение пот

Кастрация.

Попытка заместит

Влияние половых

Роль половых гор

Значение гипофи

циклов.

Ростовое значение

Значение половых

Некоторые форм

у человека.

Проф. Н. Б. МЕДВЕДЕВА
чл.-корресп. АН УССР

ГЛАВА ДВАДЦАТЬ ТРЕТЬЯ

ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Строение половых желез.

Химическая природа половых гормонов и химия половых желез

Происхождение половых гормонов.

Кастрация.

Попытка заместительной терапии кастрации.

Влияние половых гормонов на половую систему.

Роль половых гормонов в сексуальном цикле.

Значение гипофиза в развитии половых желез и в течении половых циклов.

Ростовое значение половых гормонов и эстрогенных веществ.

Значение половых гормонов в обмене веществ.

Некоторые формы нарушения гормональной функции половых желез у человека.

Стресс

В просвете желе-
 зы. Первая из
 железные клетки, т.
 Вторая ткань — между
 Гормональная желе-
 зой трубчатой с
 длиною, перекручен-
 ной. Внутренняя
 канальца выстлана
 два типа элементо-
 в с широким ос-
 канальца, и с
 в просвет каналь-
 и окраски протоп-
 тся ячеистой, вак-
 зывается, что вак-
 в которых были
 у основания клет-
 дробленными по-
 в просвет каналь-
 сти от различия
 железе в состо-
 крупные капли
 сперматогенеза
 тохондрии появ-
 имеют вид пале-
 щихся железных
 кином. Протоп-
 включения, кри-
 ряющиеся уксо-
 и железным го-
 к основанию
 ва-

ПОЛОВЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Проф. Н. Б. Медведева

Строение половых желез

В половые железы, мужские и женские, включены две ткани. Первая из них — ткань герминативная, образующая половые клетки, т. е. яйцевые клетки, или сперматозоиды. Вторая ткань — межуточная, или интерстициальная.

Герминативная часть мужской половой железы представляет собой трубчатое образование, сплетение канальцев в 1—1,5 мм длиною, перекрученных и образующих большое число складок. Внутренняя поверхность бесструктурной мембраны канальца выстлана эпителием, среди которого различаются два типа элементов. Одни из них — синцитиальные образования с широким основанием, обращенным к мембране, к стенке канальца, и с вытянутым в виде столбика, обращенным в просвет канальца концом. При обычных методах фиксации и окраски протоплазма этих клеток или клеток Sertoli кажется ячеистой, вакуолизированной. Но при окраске жира оказывается, что вакуолы и ячейки представляют собой пустоты, в которых были жировые капли и включения. Капли, крупные у основания клетки, становятся все более мелкими и раздробленными по мере приближения к концу, обращенному в просвет канальца. Вид и характер их меняется в зависимости от различных фаз сперматогенеза (Ciaccio). В половой железе в состоянии покоя в клетках Sertoli преобладают крупные капли жира с светлым центром. В начале периода сперматогенеза число жировых включений уменьшается. Митохондрии появляются в клетках Sertoli периодически. Они имеют вид палочек, зерен, закругленных телец, окрашивающихся железным гематоксилином, сафранином и кислым фуксином. Протоплазма клеток Sertoli содержит пигментные включения, кристаллоиды Lubarsch'a, т. е. включения, не растворяющиеся уксусной кислотой, окрашивающиеся сафранином и железным гематоксилином. Ядро клетки Sertoli смещено к основанию. Оно состоит из компактных хроматиновых образований, содержит хорошо дифференцированные ядрышки. Ядра этих клеток характеризуются неравномерностью окрашивания:

среди интенсивно окрашенных на одном и том же препарате попадаются ядра совсем бледные.

Собственно герминативные клетки мужской половой железы — клетки сперматогенного эпителия — по мере развития проходят фазы сперматогоний, сперматоцитов, сперматидов и готовых сперматозоидов. Сперматогонии, или первичные гоноциты, или примордиальные половые клетки представляют собой крупные, закругленные или полиэдрические элементы, рядами расположенные в канальцевой мембране. Разделяясь прямым делением, они превращаются в сперматоцитов, образующих более поверхностный слой эпителия канальца. Сперматоциты довольно крупные элементы, около 30μ в диаметре, но уступающие по размерам первичным гоноцитам, разделяются кариокинетически и переходят в сперматиды — мелкие клетки, $8-10\mu$ в диаметре, главная масса которых состоит из ядра, окруженного узким слоем протоплазмы. Из этих клеток непосредственно формируются зрелые сперматозоиды — подвижные элементы, состоящие из компактной головки, среднего сегмента и хвоста. Они не фиксированы, но свободно движутся в просвете канальца.

Онтогенетически половая дифференцировка эмбрионов начинается рано. Дальше в процессе развития зачатка половой железы наступает период внезапного быстрого роста. У свиньи дифференцировку testis можно различить уже у зародыша $1,8-2$ см длиной. Когда зародыш достигает $4,5$ см длины, обозначаются первичные половые тяжи, обособленные от поверхностного эпителия. У эмбриона 9 см длиной среди клеток зародышевого тяжа, вытянутых и расположенных длинной осью поперек будущего канальца, дифференцируются отдельные крупные клетки с крупными ядрами (до $10-20\mu$ в диаметре) — сперматогонии. В эмбрионе $12-15$ см длиной образуется соединительнотканная оболочка testis с многочисленными капиллярами, с врастающими в массу эпителия соединительнотканными волокнами. Капилляры окружены гистиоцитами и фибробластами. Среди интерстициальных клеток — много крупных, круглых, часто делящихся и иногда двуждерных клеток. Интерстициальная ткань развивается особенно быстро у зародыша в 20 см длиной. Дальнейшее увеличение testis обуславливается главным образом ростом интерстициальной ткани. Число сперматогоний увеличивается тоже, но в меньшей степени, чем число интерстициальных клеток.

У зародыша барана длиной в $7,5$ см имеются первичные семенные канальцы до $36-40\mu$ в поперечнике и зачатки интерстициальной ткани. В период роста эмбриона до $10,5$ см число канальцев увеличивается без увеличения размера каж-

дого из них. В соединительной ткани, окружающей канальцы, — капилляры, фибробласты, гистиоциты, интерстициальные клетки. Когда эмбрион барана достигает 20—25 см длины, зачатки testis начинают быстро развиваться за счет разрастания интерстициальной ткани. В период роста зародыша от 20 до 45 см в продолжающей расти половой железе многие сперматогонии и интерстициальные клетки подвергаются перерождению и распаду.

Аналогичные процессы можно проследить в эмбриональном развитии testis быка (Соловей).

Вопрос о взаимоотношении клеток Sertoli и сперматогенного эпителия решается разно. Согласно одной из теорий, клетки Sertoli и сперматогенный эпителий происходят из одних и тех же мелких зародышевых клеток (Златопольский, Stieve, Попов). По описанию Bouin'a, Bend'a, Рубашкина, Немилова, в канальцах новорожденных содержится много мелких клеток, среди которых редко располагаются единичные более крупные первичнополовые клетки. Из них с развитием железы возникает сперматогенный эпителий. Мелкие зародышевые клетки превращаются в клетки Sertoli. Рентгенизация testis свинки ведет к гибели сперматогенного эпителия и крупных зародышевых клеток. Остаются только мелкие зародышевые клетки. В канальце, регенерировавшем после рентгенизации, обнаруживаются только клетки Sertoli, т. е., повидимому, из уцелевших мелких зародышевых клеток сперматогенный эпителий не образуется. То же можно наблюдать в testis собаки.

В яичнике так же, как и в мужской половой железе, различаются герминативная часть, или половая ткань, или фолликулярный аппарат и интерстициальная, или межуточная ткань. Половая, герминативная ткань состоит из множества примордиальных фолликулов, количество которых исчисляется 300—400 тысячами. Незначительная часть их — у женщины около 400 — прodelывает полный цикл развития и созревания. Большинство подвергается атрезии без полного цикла развития, так что в зрелом женском яичнике число фолликулов составляет около 30 тысяч (Henle). Фолликул представляет собой замкнутое соединительнотканное образование, внутренняя поверхность которого выстлана эпителиальными клетками, одевающими и покрывающими клетку яйцевую. Этот слой эпителия образует зернистую мембрану — *membrana granulosa*. Выстилая внутреннюю поверхность пузырька, гранулярная оболочка в месте локализации яйцевой клетки образует утолщение, как бы нагромождение клеток, — *columus proligerus*, включающий яйцевую клетку. Под слоем фолликулярного эпителия располагается внутренняя оболочка фолликула — *tunica*, или *theca interna*, обильно васкуляризированная и состо-

ящая из крупных, светлых, полигональных или круглых клеток. Наружная оболочка фолликула theca, или tunica externa — соединительнотканное волокнистое образование, вроде капсулы. В незрелом фолликуле полости нет. Яйцевая клетка круглая. Она имеет диаметр в 50—70 μ . Она окружена одним слоем эпителия. По мере созревания фолликула и в яйцевой клетке и в эпителиальных клетках наблюдается увеличение количества липоидных включений. Эпителиальные клетки размножаются непрямым делением. В фолликуле образуется полость, выполненная жидким содержимым. Яйцевая клетка уже не лежит в центре фолликула, но остается в виде крупной, до 0,2 мм в диаметре клетки, окруженной прозрачной оболочкой, zona pellucida, фиксированной на стенке фолликула. В протоплазме ее, особенно в том слое, который непосредственно прилежит к ядру, обнаруживается много липоидов. Созревание фолликула сопровождается разрывом его с освобождением яйцевой клетки, которая под действием мерцательного эпителия трубы перемещается по направлению к матке. Дальнейшая судьба ее определяется тем, произошло или не произошло оплодотворение. Если оплодотворение произошло, яйцевая клетка фиксируется в слизистой оболочке матки и дает начало росту плода. Если оплодотворение не произошло, яйцевая клетка погибает в полости матки и выбрасывается.

На месте лопнувшего Граафова пузырька с вышедшей из него яйцевой клеткой и с вытекшей фолликулярной жидкостью изливается кровь. Сгусток организуется, прорастает клеточными элементами из оболочек фолликула, одевается соединительнотканной оболочкой. Таким образом получается временное, периодически возникающее образование, называемое, благодаря присутствию в его клетках желтого пигмента, желтым телом, corpus luteum. Желтые клетки, чрезвычайно богатые жиром, липоидом и пигментом, называются лютеиновыми клетками. При обычных методах фиксации и окрашивания они выглядят сплошь вакуолизированными. Вакуолы — места, где были вымытые и растворенные при обработке препарата жиры и липоиды. После обработки осмиевой кислотой желтое тело выглядит интенсивно черным. Желтый цвет его зависит от пигмента липохрома, растворенного в жировых каплях.

Дальнейшая судьба желтого тела связана с судьбой яйцевой клетки. Если яйцевая клетка погибла, если оплодотворения и имплантации не было, желтое тело постепенно подвергается обратному развитию. Оно атрофируется, теряет жир и замещается волокнистой соединительной тканью. В таком случае через полтора—два месяца после образования от желтого тела остается маленький белый рубчик. Это желтое тело

носит название ложного—*corpus luteum spurium*. Если же наступает беременность, желтое тело продолжает увеличиваться до определенного срока беременности, различного у отдельных видов животных. Оно подвергается полному рубцовому замещению только после родов. Поэтому такое желтое тело называется желтым телом беременности или истинным желтым телом—*corpus luteum graviditatis* или *corpus luteum verum*.

Многие исследователи подчеркивают бросающееся в глаза сходство между клетками желтого тела и интерстициальной тканью половых желез и клетками коркового вещества надпочечников. Лютеиновые клетки—дериваты фолликулярного эпителия. Но среди них оказываются и элементы, происшедшие и из зернистых клеток внутренней оболочки фолликула.

Как уже было упомянуто раньше, громадное большинство примордиальных фолликулов не достигает полного развития с образованием Граафова пузырька, с созреванием и освобождением яйцевой клетки. Эти фолликулы подвергаются атрезии. Дегенерация яйцевой клетки в незрелом фолликуле влечет за собою дегенерацию фолликулярного эпителия. Соединительнотканые элементы покровов фолликула разрастаются и замещают собою дегенерировавший и погибший эпителий. Клетки разрастающегося покрова приобретают вид и характер, напоминающие вид и характер клеток желтого тела. Они становятся округлыми, обогащаются протоплазмой, в которой собираются липоидные и жировые, окрашенные желтым пигментом капли. Эти клетки на препарате имеют такой же вид спонгиоцитов и так же чрезвычайно напоминают клетки интерстициальной ткани мужской половой железы и клетки коркового слоя надпочечника, как и клетки желтого тела. Таким образом, процесс атрезии фолликулов дает место образованию элементов, которые, будучи соединительнотканного происхождения, имеют вид эндокринно-железистых и довольно сходны как с эпителиального происхождения клетками желтого тела, так и с межуточными клетками мужской половой железы (Pende).

В яичнике бразильских живородящих змей *xendon merremii*, *crotalus terrifikus*, *bothrops jarareca*, *bothrops alternata* желтые тела появляются только во время беременности. Число их соответствует числу плодов. Разрушение желтых тел у этих змей, так же как у многих млекопитающих, прерывает беременность. Плоды при этом по большей части подвергаются резорбции, иногда абортируются (Fraenkel, Mello, Martins). В яичнике кита обнаруживаются желтые тела весьма разной величины—от 7 до 200 г весом (Ronskow, Wiesiollk, Doht).

Желтое тело, образующееся после всякой овуляции, сохраняется долгое время в случае наступления беременности и быстро деградирует в случае гибели яйцевой клетки. Это сопоставление наводит на мысль о каком-то влиянии на желтое тело со стороны оплодотворенного и развивающегося яйца. Clauberg высказал предположение о каком-то гормональном воздействии оплодотворенного яйца, обеспечивающем персистенцию желтого тела.

Интерстициальная ткань. Интерстициальная ткань мужской половой железы называется иначе *glandula interstitialis testiculi*, или железой половой зрелости, *Pubertätsdrüse* немецких авторов, *glandula pubertatis*. Эта ткань, располагающаяся между канальцами, была впервые описана в 1850 г. Leydig'ом. Его именем она обычно и называется—Leydig'овские клетки. Leydig описывал их, как „ткань, которая, если она имеется в незначительном количестве, сопровождает сосуды, если в значительном количестве,—окружает канальцы“.

В петлях волокнистой соединительной ткани Leydig'овские клетки образуют тяжи и скопления, форма которых зависит от количественных соотношений между интерстициальной тканью и канальцами. Если в железе преобладает герминативная ткань, скопления интерстициальных клеток имеют на срезе форму неправильных треугольников, прорезанных сосудами и волокнистой соединительнотканной стромой и занимающих узкие пространства между канальцами. Если же в железе преобладает интерстициальная ткань, то она располагается сплошной массой, в которой проходят канальцы. Клетки интерстициальной ткани кубичны или полиэдричны. Диаметр их составляет 20—30 μ . Ядро расположено по большей части центрально. Вокруг него специальные методы обработки выявляют присутствие центрозома и аппарата Golgi. Большое количество жировых и липоидных включений, концентрирующихся по преимуществу по периферии клетки, наряду с самими очертаниями клетки и с расположением в ней ядра, придает клеткам интерстициальной ткани мужской половой железы большое сходство с клетками кортикального вещества надпочечника. В некоторых клетках интерстициальной ткани обнаруживаются своеобразные включения, вероятно, белковой природы. Это так называемые кристаллоиды—узкие, длинные, призматические образования, окрашивающиеся эозином.

Хотя название интерстициальной, или межуточной ткани указывает как будто на соединительнотканное происхождение этих элементов, генез их остается спорным. Одни исследователи считают их вместе с половым эпителием дериватами брюшинного эпителия, другие—дериватами мезенхимы.

Большинство современных исследователей склонно приписывать интерстициальной ткани мезенхимальное происхождение. Гистологическое исследование показывает возможные переходные формы от типичных соединительнотканых клеток к клеткам интерстициальной ткани (Hoffmeister, Friedmann). В эмбриональном и постэмбриональном периодах в testis человека интерстициальные клетки развиваются из гистиоцитов. В известные периоды жизни масса интерстициальной ткани редуцируется. Это происходит отчасти путем дегенерации интерстициальных клеток. Но некоторая часть их, не подвергаясь дегенерации, переходит в гистиоциты (Möllendorf, Stieve).

Аналогичные или похожие клетки содержатся и в яичнике в виде единичных элементов или в виде скоплений и тяжей. Количество их в яичнике отдельных видов животных различно. Существование их в женском яичнике многим кажется сомнительным. Но в яичнике некоторых животных такие образования содержатся бесспорно, особенно в большом количестве в яичнике кроликов. Среди представителей 81 вида животных в 50% интерстициальной железы в яичнике не обнаружилось (Fraenkel). Даже в пределах одного вида у отдельных особей интерстициальная железа оказывается то неплохо развитой, то совсем отсутствующей. Лишь недавние исследования позволили признать существование интерстициальных клеток в яичнике женщины и обезьяны. В яичнике женщины во время беременности гиперплазируют клетки из внутреннего покрова атретических фолликулов, похожие на лютеиновые клетки, которые многими исследователями считаются аналогами клеток интерстициальной ткани у животных. У кролика, у свинки и у мыши интерстициальная ткань в яичнике есть постоянно. Возможно, что развитие интерстициальной ткани у отдельных видов животных связано с характером образования желтого тела (Bouin, Ancel). У тех животных, у которых нет периодической спонтанной овуляции, как у некоторых грызунов, т. е. у которых нет желтых тел, как регулярных периодических образований, интерстициальная ткань обычно хорошо выражена. Наоборот, у животных со спонтанной циклической овуляцией, как собака, лошадь, свинья, т. е. у животных с регулярным образованием желтых тел, помимо желтых тел беременности, интерстициальная ткань развита плохо. В яичнике насекомоядных интерстициальной ткани тем больше, чем слабее развито желтое тело, и наоборот: чем больше ткани желтого тела, тем заметнее редуцирована интерстициальная ткань. У амфибий в яичнике интерстициальной ткани не обнаружено. Limon первый высказал предположение, что аналогами интерстициальных клеток в яичнике

являются клетки, образующиеся из внутреннего слоя фолликула, подвергшегося атрезии без созревания, клетки, весьма похожие на лютеиновые клетки желтого тела.

Химическая природа половых гормонов и химия половых желез

Половые железы образуют и выделяют в кровь ряд биологически активных соединений, химическая природа которых в настоящее время довольно хорошо известна. Некоторые из действующих веществ половых желез получены в кристаллической форме. Некоторые даже удалось синтезировать искусственно.

Для оценки гормональной активности мужских гормональных препаратов приняты следующие единицы:

1. Минимальное количество вещества, реставрирующее рост гребня у петухов, атрофированного в результате кастрации, по французскому обозначению U. C.—*unité charon*.

2. Минимальное количество вещества, восстанавливающее структуру и секреторную функцию крысиных семенных пузырьков, атрофированных в результате кастрации,—по французской номенклатуре U. R.—*unité rat*.

Испытание гормональных тестикулярных препаратов по влиянию их на рост гребня у кастрированных петухов, с одной стороны, выгодно и удобно. Но, с другой стороны, этот метод имеет и ряд отрицательных сторон. Эта проба удобна потому, что она не требует длительного наблюдения. Реакция развивается полностью в течение 5 дней. Она постоянна в смысле изменения формы и величины гребня, т. е. легко поддается количественному учету. После прекращения введения препарата гребень довольно быстро возвращается в атрофическое состояние, свойственное гребню кастрированного петуха. Таким образом, один объект может быть использованным по несколько раз. Отрицательные стороны этой реакции заключаются в ее относительной неспецифичности. Реакция получается одинаковой у кастрированных самцов и самок. Реакция получается одинаковой от введения препаратов и мужской и женской половых желез. Кроме того, препарат, неактивный или мало активный для гребня кастрированного петуха, может оказаться весьма активным для атрофированных половых органов кастрированных млекопитающих. И наоборот, препарат, вполне активный для гребня кастрированного петуха, не всегда вызывает достаточную реакцию со стороны атрофированных органов кастрированных млекопитающих.

В качестве тестов для испытания гормональной активности соединения можно использовать влияние его на подвижность

сперматозоидов (Moore), на клеточную структуру предстательной железы (Moore, Gelhorn), семявыносящего протока (Vanta), Cowper'овских желез (Hiller), на изменение веса семенных пузырьков, prostatae и penis (Korenchevsky, Schultess-Joung). Martins для стандартизации гормональных препаратов предлагает использовать счет числа митозов в слизистой оболочке простатической железы и семенных пузырьков у кастрированных животных. Усиленное деление клеток в слизистой оболочке, особенно в оболочке простатической железы, отчетливо уже через 10 часов после введения гормонального препарата. Оно достигает максимальной интенсивности через 24 часа. Реакция со стороны семенных пузырьков на препараты мужской половой железы усиливается и ускоряется в условии предварительного введения колхицина. Ввиду того, что сам колхицин на половую систему кастрированных животных не влияет, предварительную обработку колхицином можно использовать при испытании биологической активности гормональных препаратов (Bastenie, Zylberszac).

Для фолликулярного гормона за единицу принимается количество препарата, вызывающее эстральную реакцию у кастрированных мышей, т. е. реакцию Allen'a и Doisy. Эта единица обозначается U.S.—*unité souris*. Иногда за единицу женского полового гормона принимается количество испытуемого вещества, вызывающее преждевременные рост и раскрытие влагалища у инфантильных крыс. Эта единица обозначается, как и единица мужского полового гормона, U. R.—*unité rat*.

Птицы для количественного определения гормональных препаратов считаются менее подходящим объектом, чем млекопитающие. Относительная сила влияния отдельных гормонов на птиц отличается от относительной силы влияния их на млекопитающих. Однако, изменение веса семенных пузырьков и prostatae у птиц могут дать указание на содержание и количество гормона в испытуемом препарате. Поэтому этот тест тоже применяется некоторыми исследователями.

В поисках ткани, быстро и точно реагирующей на половые гормоны, было обнаружено, что мужской половой гормон вызывает ороговение балано-препуциального эпителия, подобно ороговению вагинального эпителия у самок от эстрогена. Ороговение препуциального эпителия вне искусственного гормонального воздействия было описано еще в 1866 г. (Schweigger-Scheidel). Дальнейшее исследование установило связь ороговения этого эпителия с внутренней секрецией testis (Retterer 1887). Теперь это наблюдение имеет столько подтверждений, что эту реакцию можно использовать для стандартизации гормональных препаратов (Raynaud, Lacassagne, Wiessner, Lyons, Berlin, Friedlander).

Стерины, обладающие свойством полового и кортикально-надпочечникового гормона, специфично вызывают удлинение яйцевода рыбы *rhodeus amarus*. Реакция настолько характерна и постоянна (она сохраняется у рыбы и в период нереста и при жизни в неволе), что ее с успехом можно использовать для стандартизации стероидных гормонов (De Wit).

Прогестерон, тестостерон и теелин вызывают удлинение яйцевода рыб (De Wit, Kleiner).

Как по отношению к препаратам мужской половой железы, так и по отношению к препаратам женской половой железы, данные при оценке активности их несколько разнятся в зависимости от условий испытания. Определенную роль играет не только объект, на котором производится испытание, но и способ введения препарата. Латентное время, скорость наступления и развития реакции в высокой степени зависят от условий всасывания гормона, например, от всасывания гормона, введенного в водном или в масляном растворе (Voss). Благодаря неудачному подбору растворителя, затрудняющего резорбцию, весьма активный препарат может действовать слабо и растянуто просто потому, что он медленно всасывается и медленно и в незначительной концентрации достигает точки приложения своего действия. 2 мг эстрона, введенные под кожу в виде кристаллов без растворителя, вызывают реакцию длительностью в 2—3 месяца, тогда как реакция на те же 2 мг эстрона, но введенные в масляном растворе, длится не дольше 3 дней (Deansley, Parkes). Эстрон в виде кристаллов без растворителя, вшитый в брюшную полость кастрированным мышам в коллодийном мешочке, вызывает эстральные изменения во влагалище в течение 14 месяцев без перерыва. Если то же количество эстрона вводить в аналогичных условиях в масляном растворе, секреторно-гиперпластическая вагинальная реакция длится не дольше 4—6 дней (Block, Deansley).

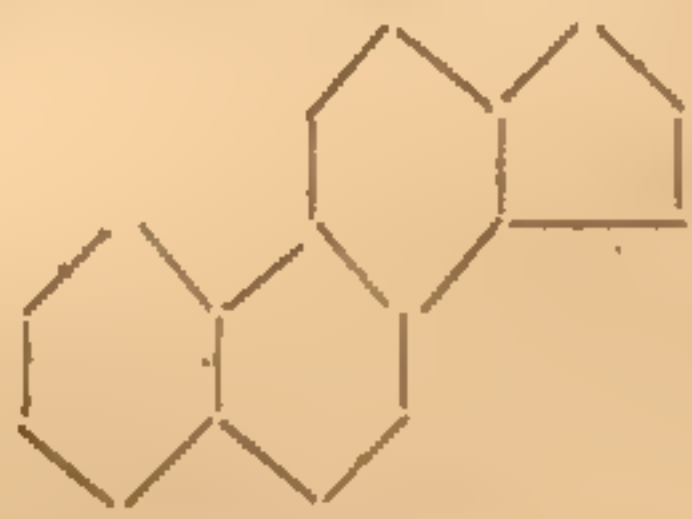
Единица гормона желтого тела соответствует тому количеству испытуемого вещества, которое вызывает прегравидные изменения в слизистой оболочке матки у крольчихи, подготовленной предварительно фолликулином. По французской номенклатуре, это—U. L.—*unité lapine*. Этот тест предложен Allen'ом, Corner'ом и Clauberg'ом.

Понятия „мужской половой гормон“, „женский половой гормон“, отчасти понятие „гормон желтого тела“ представляют собою понятия групповые. Каждому из этих понятий соответствует группа соединений, химически хотя и близких, но все-таки различных. Искусственно в химически чистом и кристаллическом виде приготовлены три группы половых гормонов, которые соответствуют трем группам биологи-

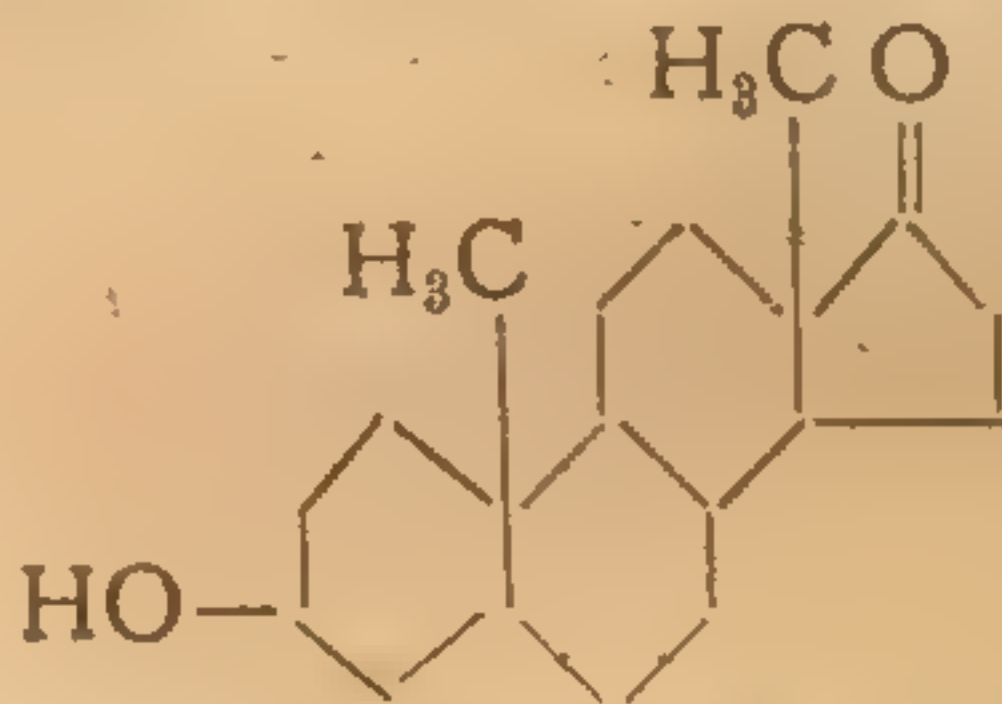
ческих, натуральных соединений. Вероятно, что в натуральных условиях все три группы образуются из одного исходного материала. По выражению Butenandt'a, „природа употребляет для образования их одно сырье“.

В первую группу, или в **группу андростерона**, входят четыре натуральных продукта, обладающих активностью мужского полового гормона: андростерон, дигидроандростерон, тестостерон и адреностерон. Андростерон и дигидроандростерон были получены из мужской мочи (Butenandt, Tscherning), тестостерон — из половой железы быка (Laqueur), адреностерон — из надпочечника (Reichstein). Образуются ли все четыре гормонально активные вещества в половой железе именно в той форме, в которой они получают искусственно, неизвестно. Не исключена возможность, что первичным мужским половым гормоном является тестостерон, тогда как андростерон и дигидроандростерон представляют собою формы выделения гормона, т. е. продукты биологических изменений в гормоне. Однако, в половой железе, кроме тестостерона, содержатся и образуются еще и другие какие-то вещества, обладающие свойством мужского полового гормона.

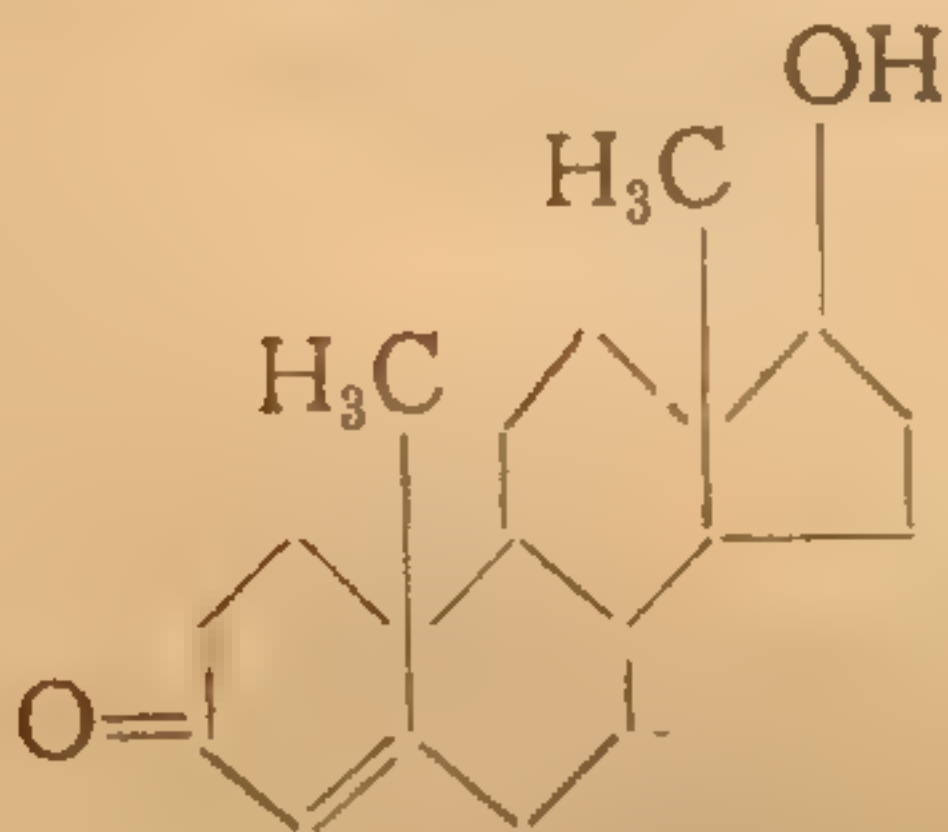
Химически все они очень близки. Это дериваты цикlopентано-пергидрофенантроновой системы, содержащие двойную связь и включающие метиловые, кетонные и гидроксильные группы.



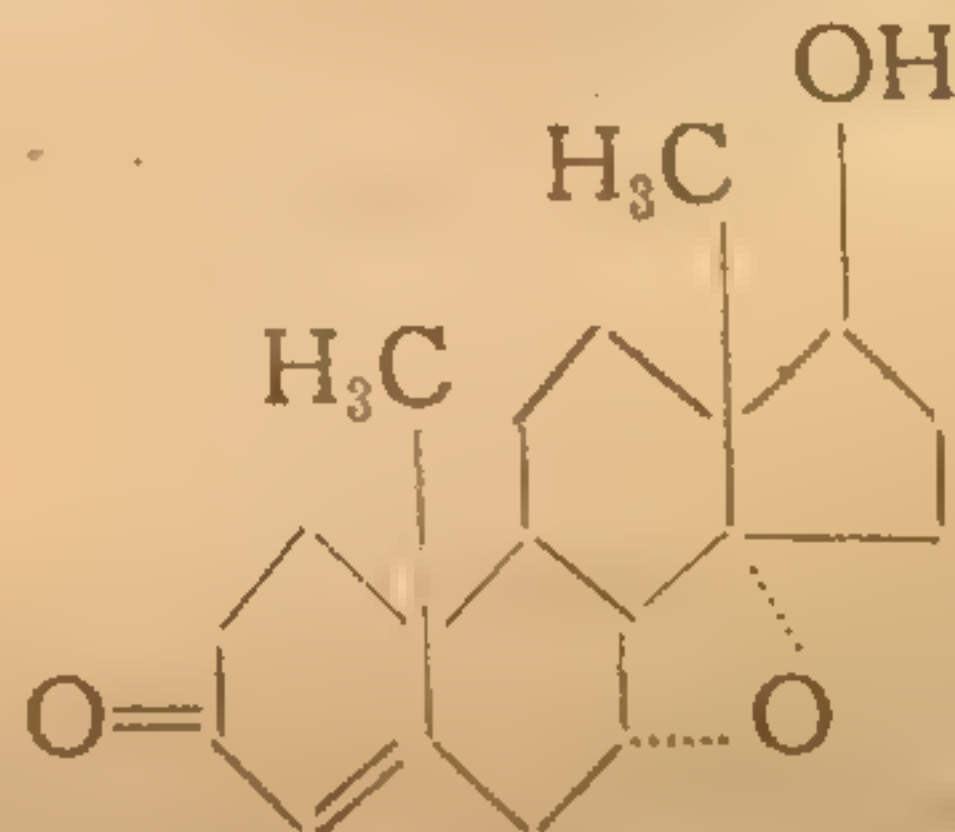
Циклопентано-
пергидро-
фенантрен.



Андростерон.



Тестостерон.

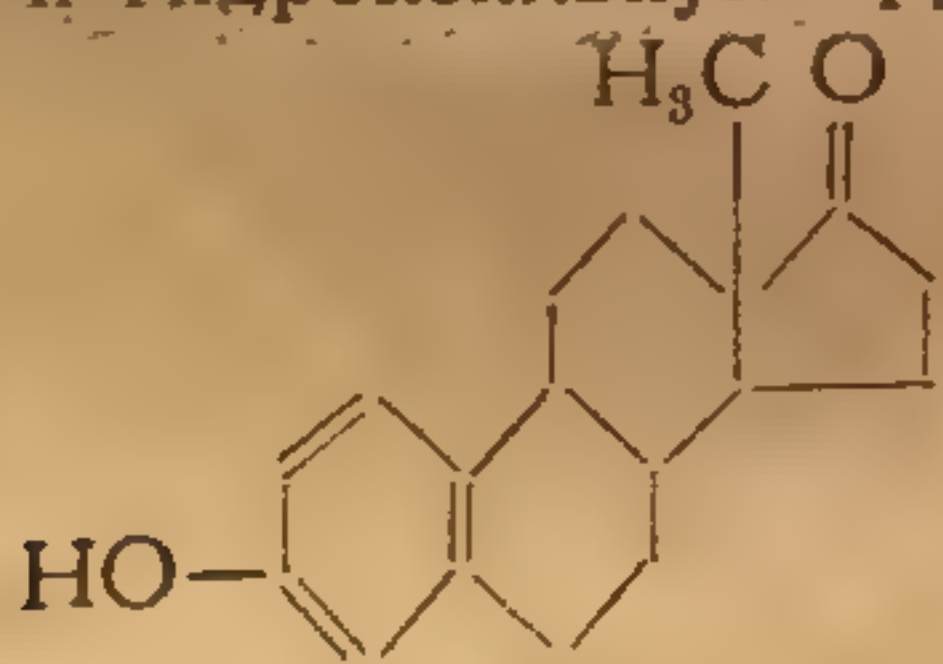


Адреностерон.

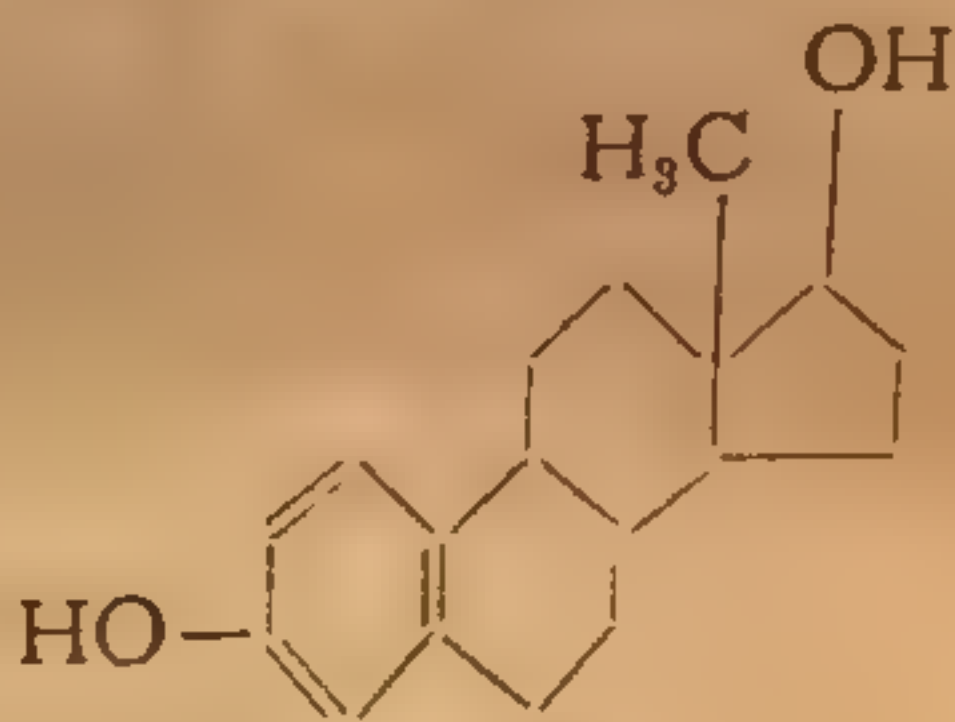
Вещества группы андростерона извлекаются из мочи хлороформом. Дальнейшая обработка вытяжки заключается в омылении щелочью и в экстракции продуктов омыления этиловым

эфиром. После отгонки эфира остается маслянистая масса, из которой активное вещество выкристаллизовывается гидроксиламинном (Funk, Harrow, Lejwa, Butenandt). Из самой железы гормон извлекается этиловым спиртом. Кипячение препарата после отгонки спирта при pH 4,6—4,8 с последующим высушиванием дает препарат, по активности не уступающий свежему экстракту. Действующее вещество извлекается и бензолом. Гормон из мочи адсорбируется гемолизированными кровяными тельцами. Для выделения его этим способом 20 л мочи выпариваются до 5 л и смешиваются с 500,0 гемолизированной крови. После разделения адсорбента и адсорбированного вещества освобождается около 100 г соединения, растворимого в воде и проявляющего свойства мужского полового гормона по отношению к атрофированному гребню кастрированного петуха (Gedroyc).

Вторая группа — группа фолликулина — охватывает еще большее число представителей, чем группа андростерона. Сюда относятся эстрон, выделенный из мочи (Allen, Doisy), эстрадиол, полученный из яичника (Doisy) и из мочи (Schwenk), эстриол, выделенный из плаценты (Collip, Brown) и из мочи (Marrian), экилин, экиленин, выделенные из мочи лошади (Girard). Все эти вещества проявляют свойство женского полового гормона. В различных условиях испытания и на различных тестах то одно, то другое из них проявляет большую активность. Например, для кастрированных крыс и мышей наиболее активным из всего ряда оказывается эстрадиол (Allen, Doisy). Но по влиянию на кальцемию эстрин оказывается более сильным агентом. Таким образом, ни одному из перечисленных соединений нельзя приписать первенства, как специфическому женскому гормону. По химической структуре они близки не только между собою, но близки и к мужскому половому гормону — к представителям группы андростерона. Это тоже дериваты циклопентано-пергидрофенантрена, содержащие двойные связи и включающие метиловую, кетоную и гидроксильную группы.



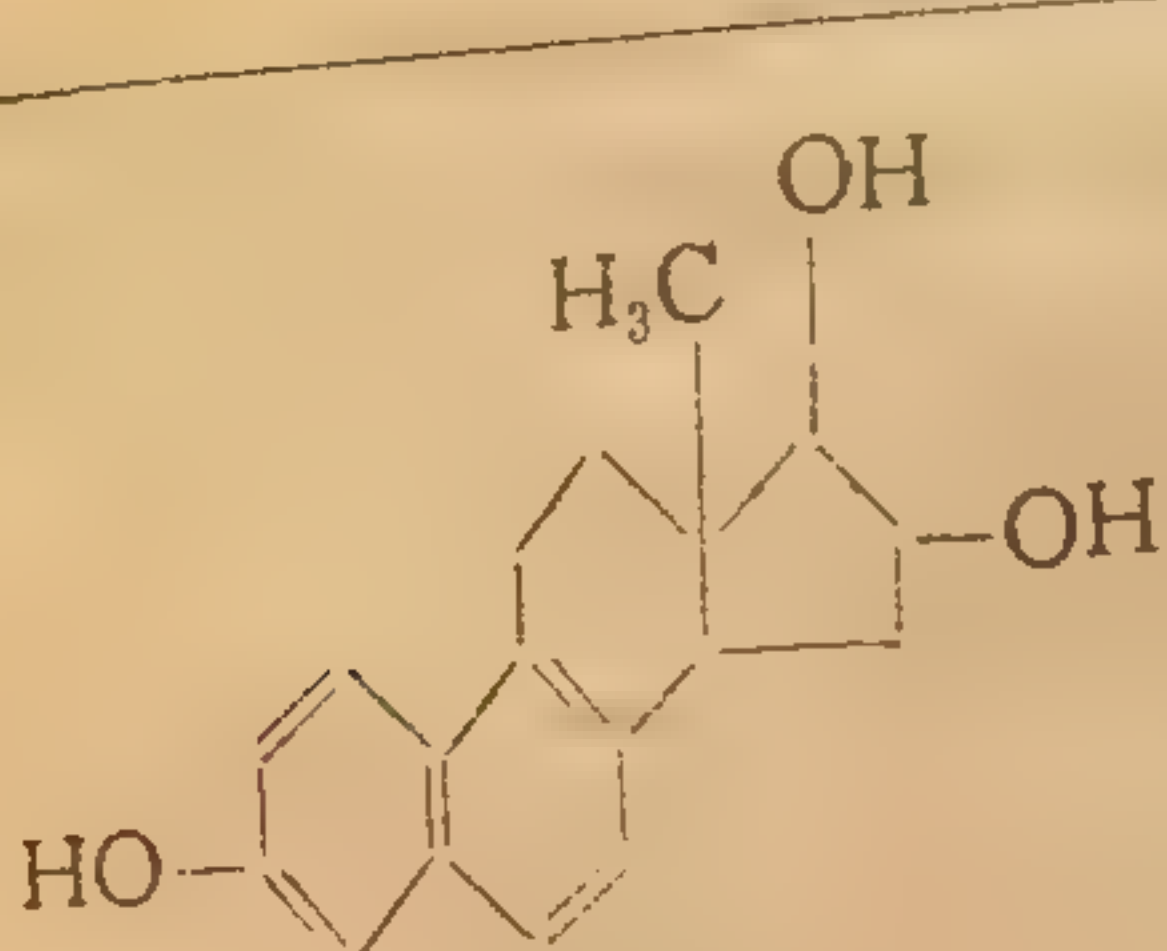
Эстрон.



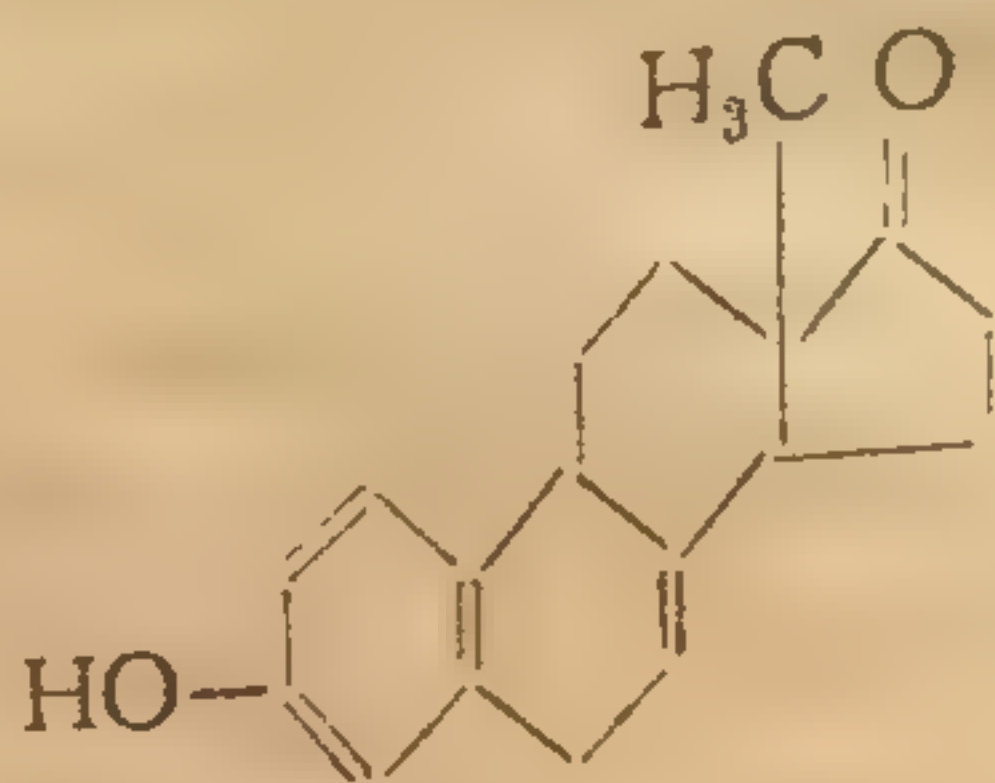
Эстрадиол.

Как видно из
ставителей жен
невелико. Групп
щих свойством
андростерона, т.
мужского гормо
ровано, т. е. с
Метиловая груп
кольцо. Таким
нафталина.
Группу треть
нельзя назвать

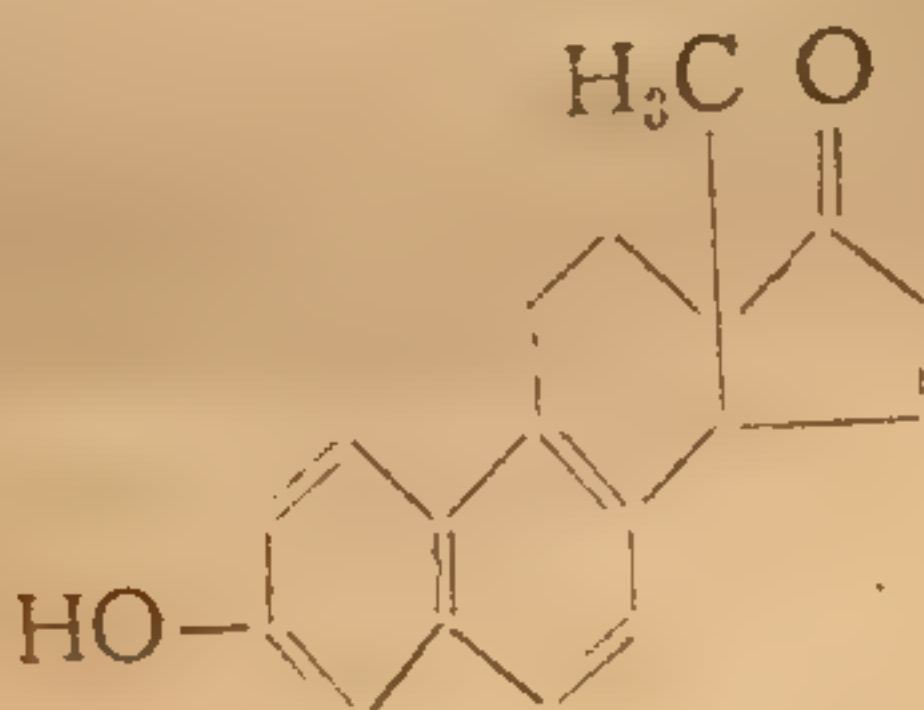
проя
чес
хим
сво
том
(Buten
прогес
чем жен
ноя гидр
тиолой гру
лая группа
септольно. В
гидролизирова



Эстриол.



Экитин.

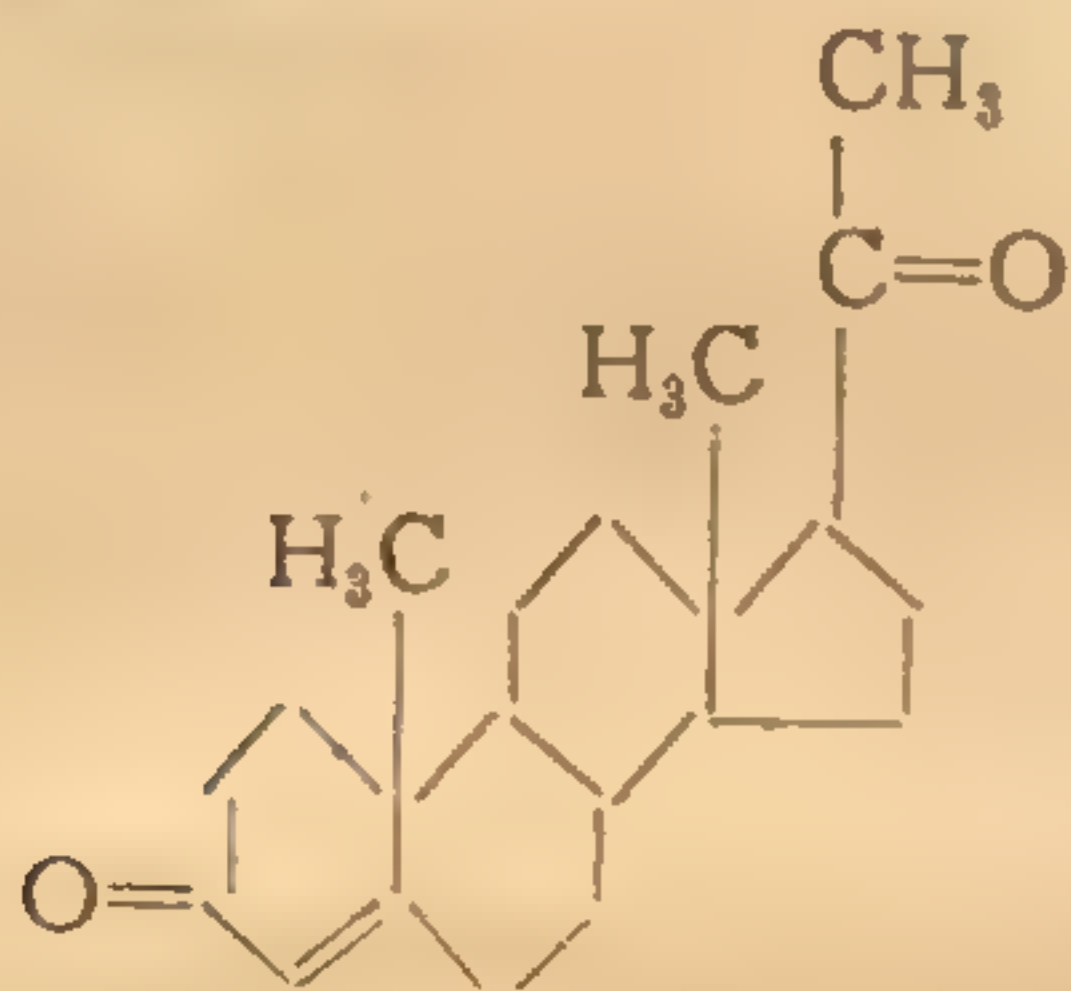


Экиленин.

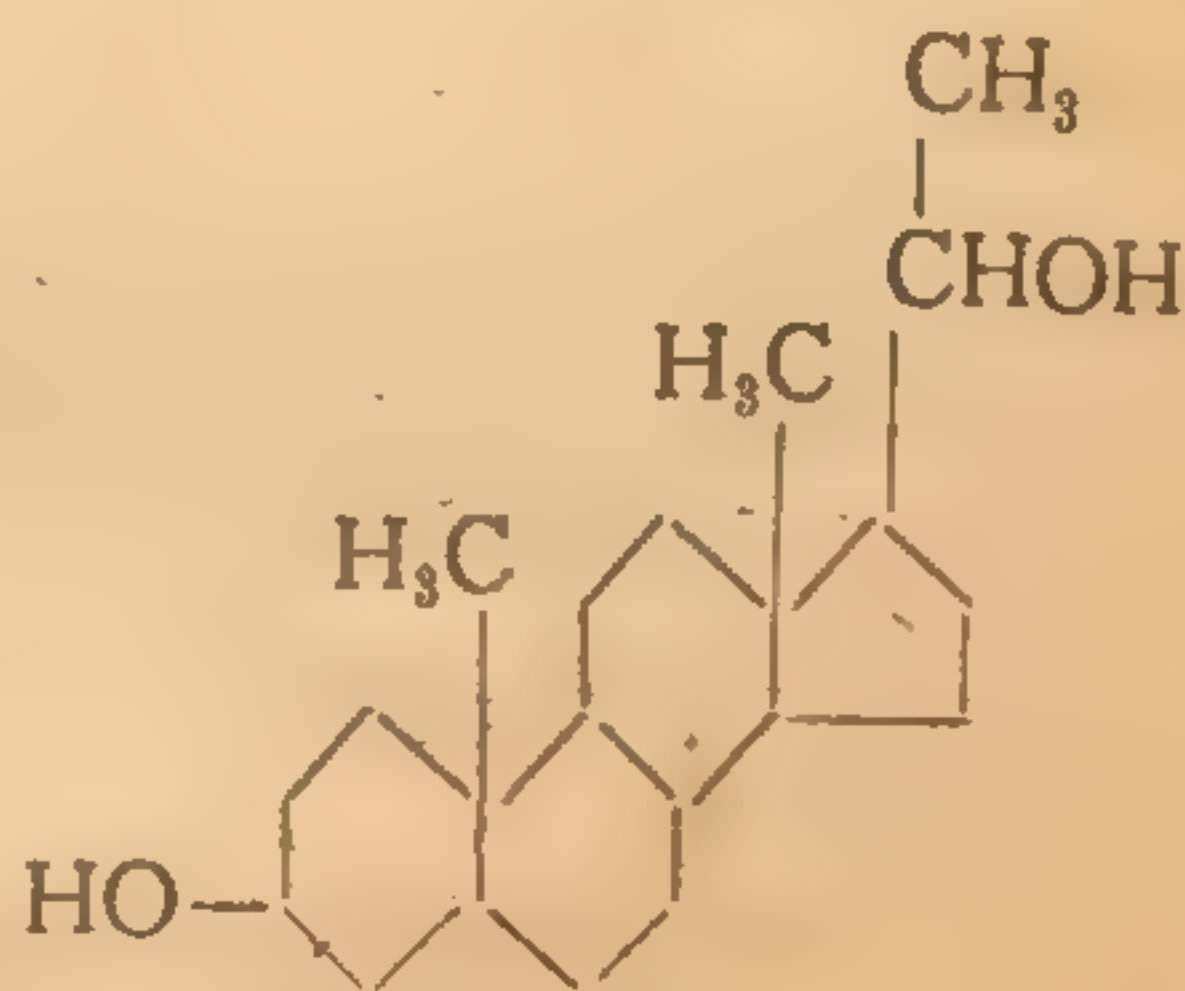
Как видно из приведенных структур гормональных представителей женского полового гормона, различие между ними невелико. Группа фолликулина, группа соединений, обладающих свойством женского гормона, отличается от группы андростерона, т. е. группы соединений, обладающих свойством мужского гормона, тем, что первое кольцо в них ароматизировано, т. е. оно имеет ненасыщенные связи, оно бензольно. Метилловая группа не входит ни в первое, ни во второе кольцо. Таким образом, эти гормоны являются дериватами нафталина.

Группу третью—группу гормона желтого тела—собственно нельзя назвать группой, так как гормональную активность проявляет только одно соединение, возможно, в двух оптически стереоизомерных формах—прогестин. Близкий к нему химически выделенный из мочи прегнандиол гормонального свойства не имеет. Прогестин обнаруживается только в желтом теле. Ни в прочих тканях яичника, ни в моче его нет (Butenandt, Westphal, Hotta, Allen, Winterstein). Химически прогестин оказывается более близким мужскому гормону, чем женскому. От тестостерона он отличается только заменой гидроксильной группы при 17-ом атоме углерода ацетилловой группой. Но, в отличие от женского гормона, метилловая группа входит в первое кольцо. Первое кольцо не бензольно. В моче обнаруживается не прогестин, а полностью гидрогенизированный дериват его прегнандиол. Прегнандиол

выделяется в виде соединения с гликуроновой кислотой в период созревания и существования желтого тела, т. е. во вторую половину сексуального цикла и особенно во время беременности.

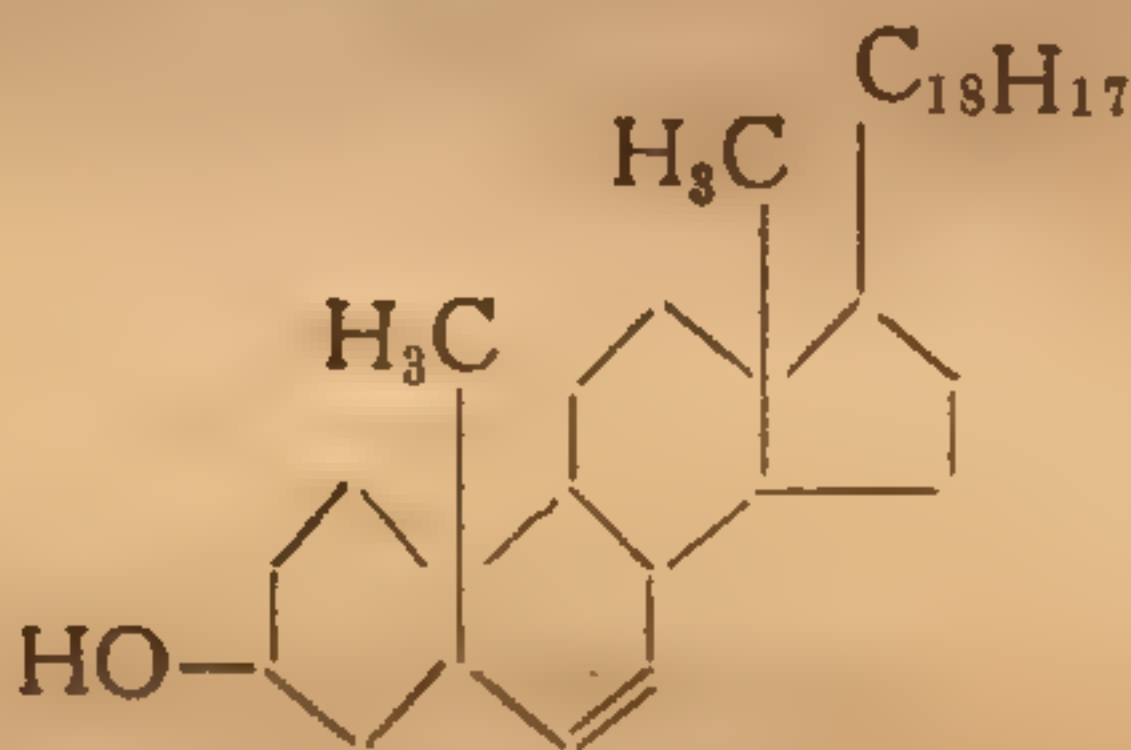


Прогестерон.



Прегнандиол.

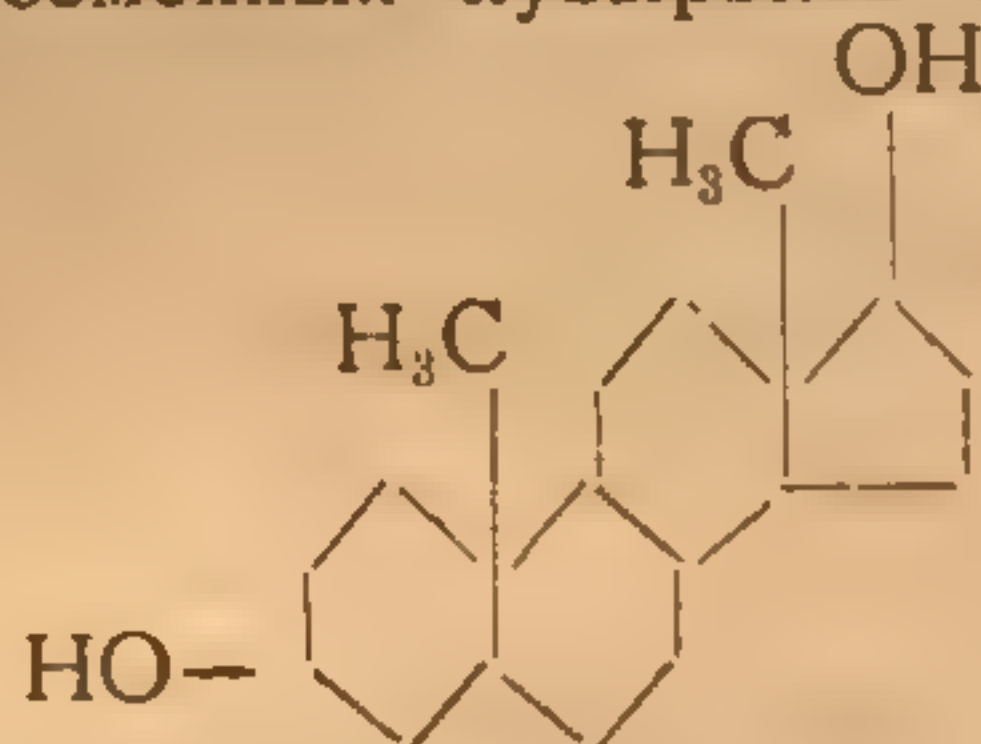
Как видно из начертания углеродного скелета половых гормонов, и мужского, и женского, они приближаются по структуре к холестерину. Весьма вероятно образование их в организме из холестерина. Стерины служат материалом и для искусственного синтеза их. В условиях эксперимента многие дериваты холестерина активности полового гормона не проявляют.



Холестерин.

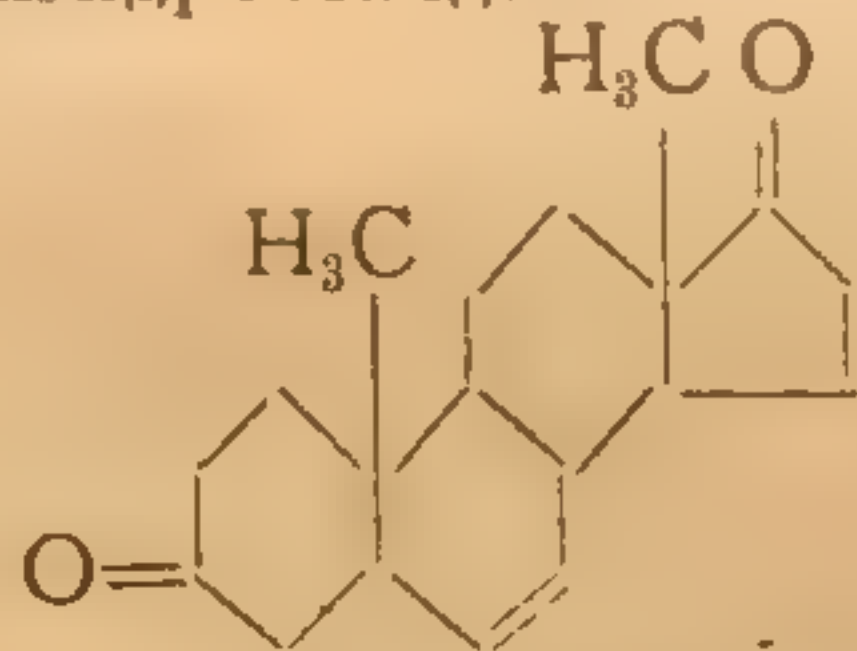
Но если при сохранении в целости основного углеродного скелета оторвать боковую цепь холестерина, соединение приобретает гормональную активность. Основной углеродный скелет должен быть сохранен. Замена боковой цепи холестерина кетонной группой без всяких изменений в скелете переводит холестерин в дегидроандростерон. Дегидроандростерон занимает как бы переходное положение между мужским и женским половыми гормонами. Из него нетрудно получить соединения, обладающие выраженным свойством или мужского или женского гормона. Активность дегидроандростерона, как мужского гормона, вполне очевидна. 600 γ его вызывают реставрацию и рост гребня кастрированного петуха. После

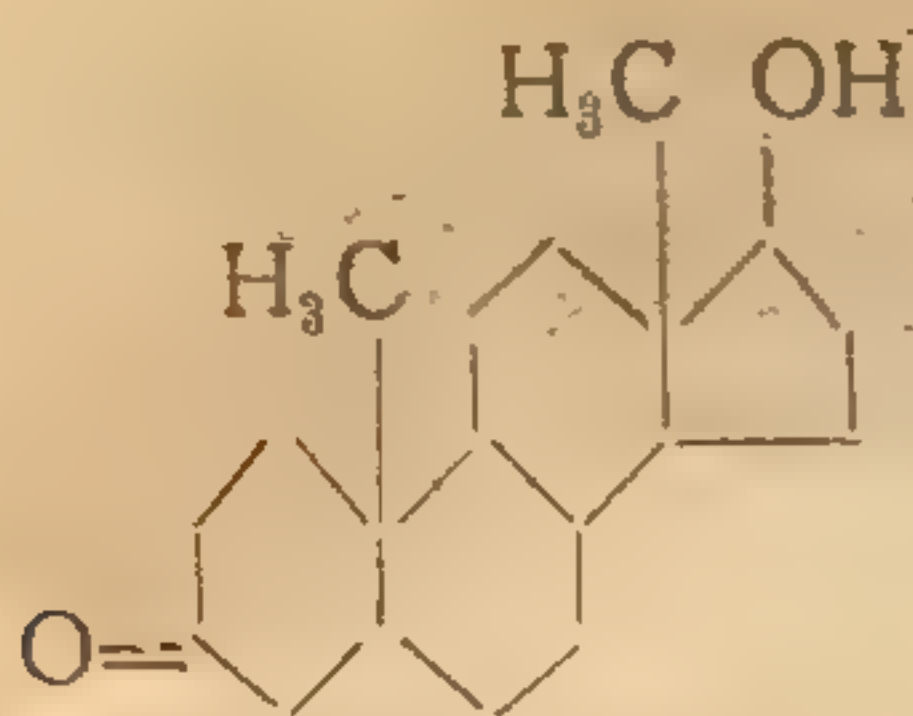
введения 3 мг его восстанавливаются структура и секреция семенных пузырьков кастрированной крысы. Но, с другой стороны, тот же дегидроандростерон проявляет свойство и женского полового гормона. Введение его в количестве 3—4 мг вызывает эстральную реакцию у мышей и преждевременное половое созревание у инфантильных крыс (Butenandt, Van Stolk, Renau). Таким образом, дегидроандростерон в смысле влияния его на женских и мужских особей недифференцирован или бисексуален. Незначительными изменениями этот сексуально недифференцированный гормон нетрудно перевести в соединения с выраженным характером или мужского или женского полового гормона—в тестостерон или в эстрон. Андростандиол образуется из андростерона путем замещения кетонной группы на спиртовой остаток. Такое вмешательство ведет к некоторому уменьшению активности гормона для гребня кастрированного петуха, но зато значительно увеличивает его активность для атрофичных семенных пузырьков кастрированных крыс.



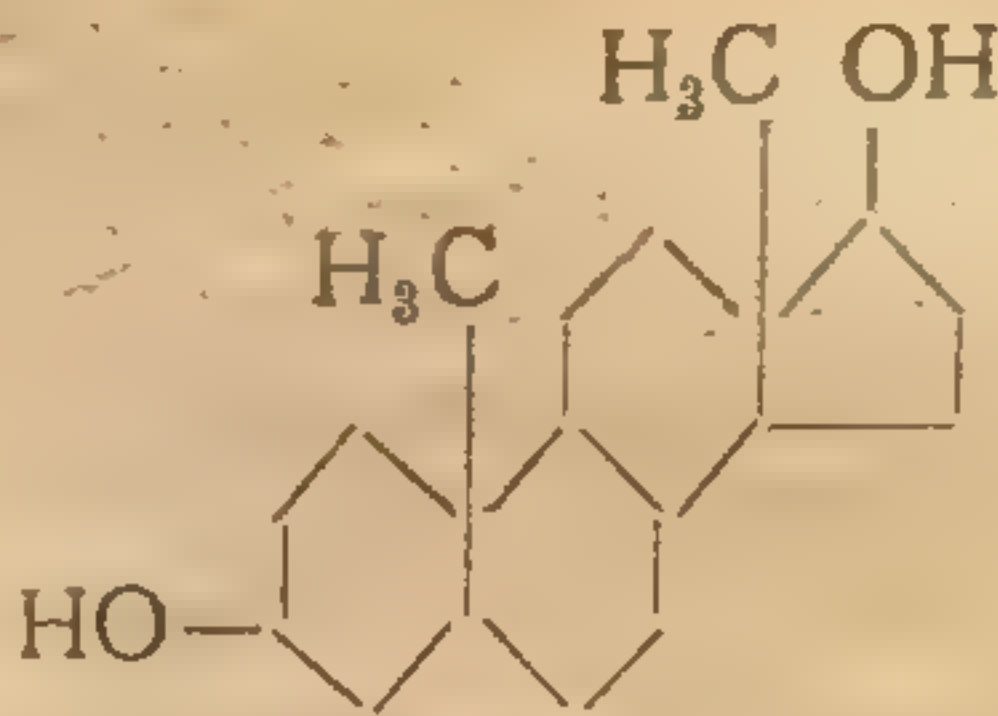
Андростандиол.

Это соединение тоже обладает выраженным бисексуальным характером, т. е. проявляет высокую гормональную активность и по адресу женских особей. И дозировка андростандиола, как мужского, так и женского гормона, одинакова. Бисексуальность свойственна многим активным дериватам циклопентано-пергидрофенантрена. Но во всех подобных соединениях одно из свойств—свойство или мужского полового гормона или женского—преобладает. Только в андростандиоле эти свойства одинаковы. Осторожная дегидрогенизация его с заменой вторичной спиртовой группы на кетогруппу дает Δ_5 -ангидростандион. В этом соединении свойство

 Δ_5 -ангидростандион.



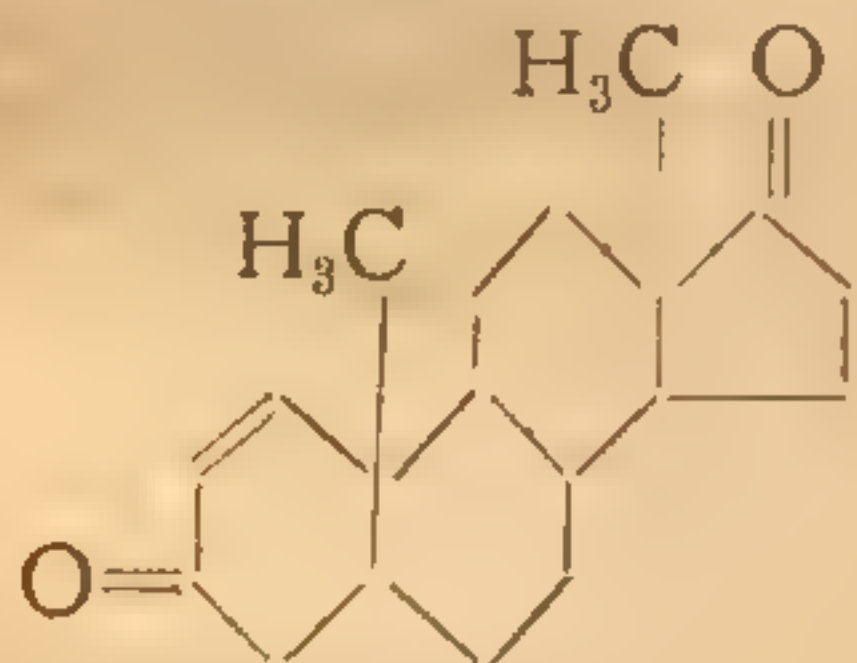
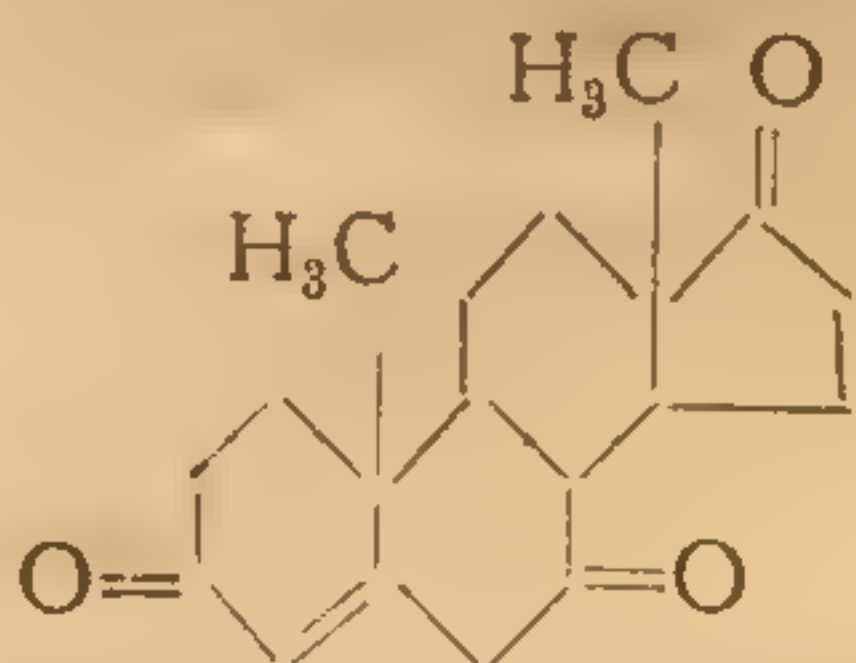
Андростанолон.



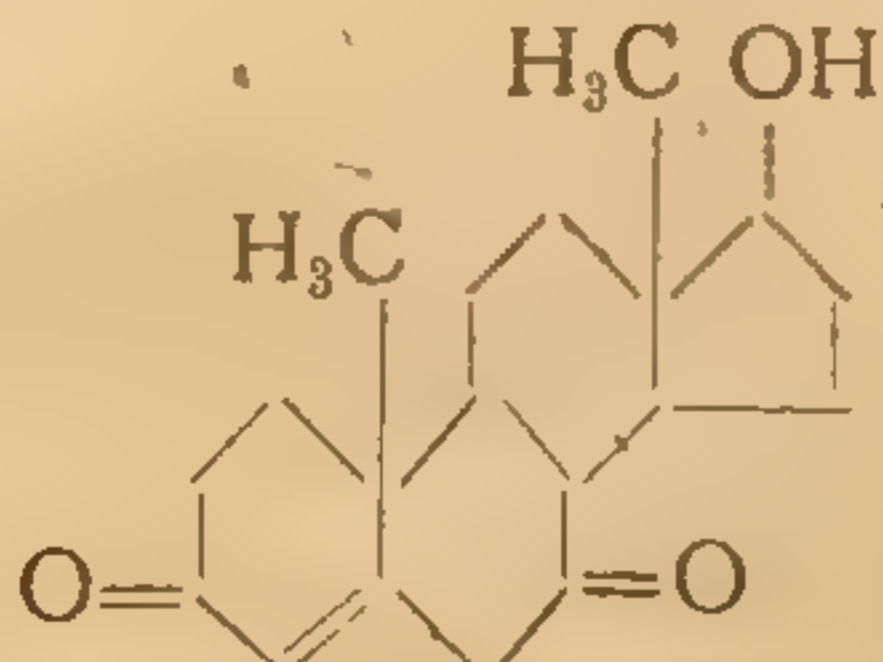
Андростандиол.

Среди натуральных продуктов половой железы андростано-1-она, т. е. дигидро-тестостерона, нет. Но приготовленный искусственно, он вызывает реакцию, как мужской половой гормон, в дозах меньших, чем натуральный гормон, т. е. биологически он активнее натурального гормона. Андростандиол — единственное среди всех известных соединений со свойствами мужского полового гормона, дающее полную реставрацию половой системы, атрофированной в результате кастрации (Korenchevsky).

Наиболее выраженное свойство женского полового гормона проявляют дериваты циклопентано-пергидрофенантрена с ароматическими кольцами и с кислым характером одной из гидроксильных групп. Поэтому понятно, что свойство дегидроандростерона как женского гормона возрастает при десатурации его и при введении карбоксильной группы. Смещение двойной связи в положение 1 или введение кислорода в положение 6 придает соединениям определенные свойства женского гормона. Таковы Δ_1 -андростандион, 6-оксиандростандион, 6-окситестостерон.

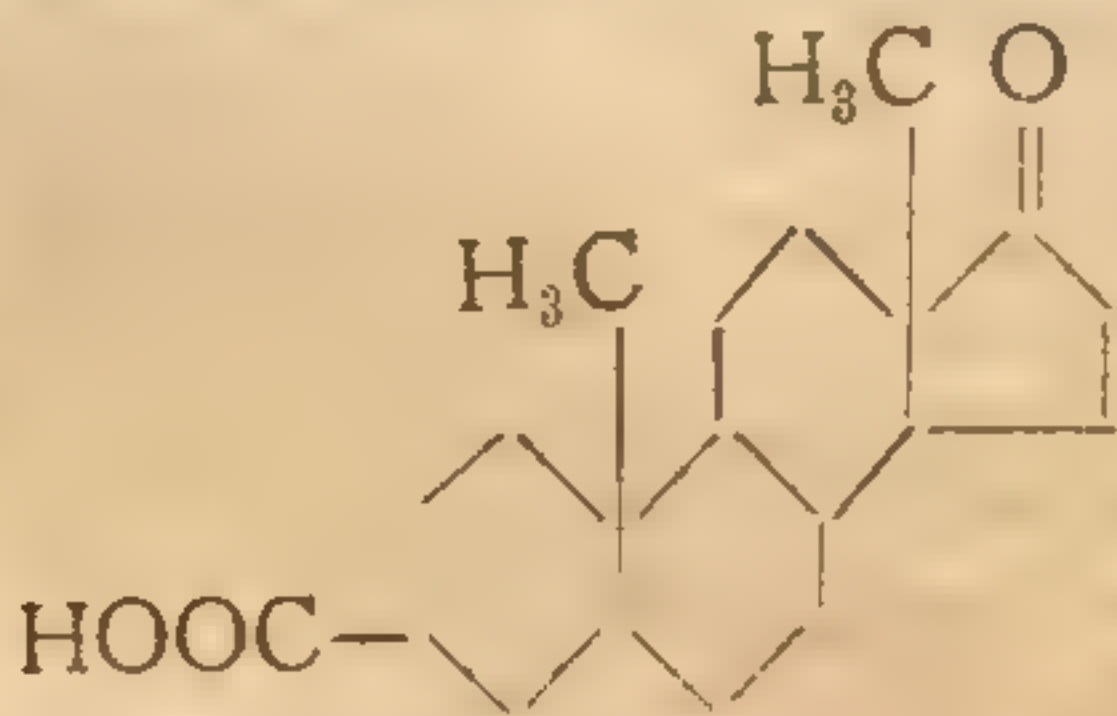
 Δ_1 -андростандион.

6-оксиандростандион.



6-окситестостерон.

Наряду с усилением свойства соединения как женского полового гормона утрачивается свойство его как гормона мужского. Усиление кислотности, например, заменой гидроксильной группы андростерона на карбоксильную группу, усиливает эстрогенное свойство (Marrian, Kamm). Такова кислота:



Эфир этой кислоты вызывает эстральную реакцию у кастрированных самок в дозе 5—10 γ. При этом 2 мг этого эфира — доза недостаточная для реставрации гребня кастрированного петуха. Андростано-карбоновая кислота в ее эстрогенном влиянии сильнее Δ₁-андростандиона и 6-окситестостерона и 6-оксиандростандиона. Еще больше повышается активность соединения как женского полового гормона путем ароматизации ядра, что приближает его к соединениям группы фолликулина.

Свойство вещества как мужского полового гормона усиливается этеризацией этого вещества (Miescher). Особенно выгодной в смысле усиления активности оказалась этеризация пропионовой кислотой. Активность тестостерона увеличивается после соединения его со стеариновой и с пальмитиновой кислотами или с кислой натронной солью пальмитиновой кислоты (Ehrenstein, Corey). Судя по реакции семенных пузырьков кастрированных животных, активность тестостерона оказывается незначительной, если он вводится в растворе жидкого парафина или глицерина. Но эта активность восстанавливается от прибавления некоторых жирных кислот, особенно рицинолеиновой. Активирующее тестостерон влияние присуще многим жирным кислотам. Среди насыщенных кислот низшие гомологи до кислоты с 10 атомами углерода проявляют активирующую способность слабо. Наиболее выражено активирующее влияние насыщенной жирной кислоты с 16 атомами углерода. Введение в жирную кислоту гидроксильной группы, т. е. переход ее в оксикислоту связан с усилением способности активировать тестостерон. Это усиление в зависимости от присутствия гидроксильной группы наблюдается одинаково в насыщенных и в ненасыщенных жирных кислотах. Моногидропирты тоже усиливают влияние тестостерона на кастрированных крыс, особенно насыщенный стерильный спирт. В качестве активаторов кислоты насыщенные сильнее нена-

сыщенных так же, как спирты насыщенные сильнее, чем спирты ненасыщенные. Интересно, с точки зрения физиологической активации, что из половой железы вместе с тестостероном извлекается какая-то неизвестная жирная кислота, значительно усиливающая биологическую активность тестостерона (Miescher, Wettstein, Tschopp).

Механизм действия жирных кислот и спиртов на препараты мужского полового гормона может быть двояким. Возможно, что в присутствии кислоты или спирта гормон образует эфирное соединение, обладающее высшей биологической активностью, подобно тому, как пропионовый эфир тестостерона обладает высшей активностью, по сравнению с самим тестостероном. С другой стороны, возможно, что присутствие кислоты и спирта обеспечивает более быстрое всасывание гормонального соединения. Высшие жирные кислоты, которые сами по себе на половую систему кастрированных животных не влияют, оказывают определенное активирующее влияние, если они смешиваются с гормоном до введения, или если они вводятся в то же место и в то же время, что и гормон. Но если вводить их в разные участки подкожной клетчатки, то активирующее влияние кислоты ослабевает по мере увеличения расстояния между местом введения гормона и местом введения кислоты. При введении их в отдаленные участки тела жирная кислота реакции на гормон совсем не усиливает. Тестостерон не смешанный, а этерированный пальмитиновой, или стеариновой, или бензойной кислотой, не только оказывается менее активным для реставрации гребня кастрированного петуха, чем смесь тестостерона с этими кислотами, не только менее активным, чем один тестостерон, но и совсем теряет биологическую активность. Для семенных пузырьков кастрированной крысы стеариновый и пальмитиновый эфиры тестостерона тоже не деятельны. Эти эфиры тестостерона и андростерона жирными кислотами, прибавленными к растворителю, уже не реактивируются (Miescher, Wettstein, Tschopp). Янтарнокислый эфир андростерона в его влиянии на кастрированных крыс в 9 раз слабее, чем чистый андростерон. Янтарнокислый эфир андростенодиола в три раза слабее, чем чистый андростенодиол (Korenchevsky, Dennison, Simpson). Таким образом получается впечатление, что этеризация гормона, по крайней мере, этеризация высшими жирными кислотами до известной степени блокирует его.

Однако, это заключение оказывается неверным для эфиров гормона с низшими жирными кислотами. Выше было указано, что этеризация пропионовой кислотой увеличивает биологическую активность тестостерона. Испытание одиннадцати различных эфиров тестостерона с жирными кислотами в их

действию на гребень кастрированного петуха и на семенные пузырьки кастрированных крыс показало, что наибольшую активность проявляют эфиры тестостерона с низшими жирными кислотами—с муравьиной, уксусной и пропионовой кислотами. Чем длиннее углеродная цепь жирной кислоты, тем медленнее и слабее действие ее эфира тестостерона—вплоть до совершенно неактивных стеарата и пальмитата тестостерона. Для семенных пузырьков кастрированных крыс эфиры тестостерона с низшими жирными кислотами тоже более активны, чем сам тестостерон. Наиболее выраженный и длительный эффект дают эфиры масляной, изомасляной и п-валерьяновой кислот. Судя по обоим тестам, сравнительная активность тестостерона одного, тестостерона, смешанного с пальмитиновой кислотой и тестостерона, этерированного пропионовой кислотой, выражается числами 1:4:12 (Miescher Wettstein, Tschopp).

Диол андростерона, синтезированный Ručzicka, на рост гребня кастрированного петуха влияет втрое сильнее самого андростерона (Tscherning). При испытании этого диола в его влиянии на семенные пузырьки, простатическую железу и penis кастрированных крыс активным оказалось количество в 19 γ. Таким образом, для крыс диол андростерона в 8 раз активнее самого андростерона. В противоположность андростерону, диол андростерона сильнее стимулирует рост семенных пузырьков, чем рост простатической железы (Korenchevsky, Dennison).

Подобно эстрогенному гормону, мужской половой гормон в моче содержится в двух формах. Большая часть его растворима в воде. Меньшая часть при экстракции переходит в жирную фракцию. Нагревание мочи при повышенном давлении и подкисление переводят воднорастворимую фракцию в жирнорастворимую. Из двух фракций только жирнорастворимая способна вызывать реставрацию петушиного гребня, атрофированного вследствие кастрации. В противоположность эстрогенному гормону, хранение мочи при комнатной температуре не увеличивает в ней содержания свободного мужского гормона (Dingemanse, Borhardt, Laqueur).

Фолликулин представляет собою белое, кристаллическое, плавящееся при 256,2° (Doisy), поворачивающее плоскость поляризованного луча вправо на 156° (Butenandt) или на 162,5° (Gerard) вещество. Лучшими растворителями для фолликулина являются пиридин, метиловый спирт, диоксан, диэтил-глицерин. В воде фолликулин растворяется плохо, в петролейном эфире—еще хуже. При низкой температуре фолликулин кристаллизуется орторомбично, при высокой—моноклинчно. Благодаря наличию гидроксильной и кетонной групп, фолликулин дает два ряда дериватов: через спиртовую группу—эфиры,

через кетоновую—оксимы, семикарбазиды, гидразоны. Гидрогенизация осторожная переводит фолликулин в дигидрофолликулин, гидрогенизация более решительная—в гликол общего состава $C_{13}H_{30}O_2$. Дальнейшая редукция переводит этот гликол дигидрофолликулин, в тригидрофолликулин или **теелол**. Теелол, как и фолликулин, тоже натуральный продукт, содержащийся в моче беременных женщин (Marrian).

Из мочи беременных выделено соединение очень близкое к фолликулину, состава $C_{13}H_{20}O_3$, т. е. отличающееся от фолликулина на одну частицу воды (Marrian). Это соединение—не гидрат и не кетон. Благодаря тому, что соединение содержит феноловую группу, оно обладает выраженным кислотным свойством. Путем дегидратации из него получают два изомерных кетона (Butenandt). Подобное соединение было выделено из плаценты и названо **эмменином** (Collip).

Эстрогенное вещество, выделяемое из лошадиной мочи, общего состава $C_{18}H_{26}O$ плавится при $238-240^\circ$ и поворачивает плоскость поляризованного луча вправо на 308° . Это соединение, названное **экилином**, как эстрогенное вещество, активнее, чем эстрон. В меньших дозах, чем эстрон, он вызывает увеличение матки и влагалища у кастрированных крыс и мышей и раскрытие влагалища у инфантильных крыс. Экилин как настоящее эстрогенное вещество стимулирует рост молочных желез и препуциальных желез у кастрированных самок (Dodds, De Jongh).

Вместе с экилином в небольшом количестве выделяется изомерное ему эстрогенно активное соединение **гиппулин** с температурой плавления 233° и с показателем ротации $+128^\circ$.

Менее гидрогенизированное эстрогенно активное вещество в лошадиной моче—**экиленин** общего состава $C_{18}H_{18}O_2$. Выделенный в кристаллическом виде, экиленин плавится при $258-259^\circ$ и поворачивает плоскость поляризованного луча вправо на 87° . В моче беременной женщины ни экилина, ни гиппулина, ни экиленина нет. В ней содержится изомер фолликулина с температурой плавления 211° и с показателем вращения $+41^\circ$ (Schwenk, Hildebrandt).

Вместе с тригидрофолликулином, или теелолом, в моче беременных женщин содержится кетогидроксиэстрин или **теелин**. Вероятно, что этот кетогидроксиэстрин в организме переходит в тригидроксиэстрин путем присоединения воды. Искусственно из тригидроэстрина удалось получить ряд соединений: кетогидроксиэстрин с температурой плавления $242-246^\circ$; монометиловый эфир кетогидроксиэстрина; монометиловый эфир тригидроэстрина, дегидратированный монометиловый эфир тригидроксиэстрина; 5-оксим монометилового эфира

кетогидроксиэстрина; оксим дегидратированного монометилового эфира тригидроксиэстрина (Marrian, Halsewood).

Из фолликулярной жидкости свиньи выделено эстрогенно активное вещество, по химическому составу соответствующее дигидрофолликулину. Оно выделяется в виде кристаллов из монобромбензоата и динафталата дигидротеелина. Гидролиз освобождает гормон из этих эфиров в чистом виде. Эстрогенное свойство гормона, выделенного из фолликулярной жидкости свиньи, соответствует эстрогенному свойству искусственно полученного дигидротеелина (MacCorquadale, Thayer, Doisy). По данным Girard'a, теелин, полученный в кристаллическом виде из мочи беременной лошади, несмотря на кристалличность формы, представляет собою комплекс трудно делимых веществ. Вместе с теелином выделяется менее активный экилин. При получении теелина и теелола из мочи беременной женщины вместе с этими гормонами выделяется трудно от них отделимое эстрогенно индифферентное вещество. Оно содержит азот, проявляет кислотное свойство, из щелочного раствора осаждается углекислым газом. Серной кислотой оно окрашивается в густокрасный цвет и флюоресцирует зелено в присутствии щелочи. Оно не дает ни диазореакции, ни реакций мурексидной, нингидриновой и биуретовой. Цветные пробы на содержание триптофана, гуанидина, ксантина, гипоксантина и гистидина отрицательны. Вероятный состав его $C_{21}H_{22}O_8N_4$. Молекулярный вес 378. Оно содержит три активных атома водорода, из которых один легко этерифируется с образованием соединения нерастворимого в щелочи (Bywater, Tendick). Подобно тому, как это неэстрогенное вещество сопровождает теелин и теелол и выделяется с ними вместе, неэстрогенное вещество сопровождает при выделении и эстрон. Это—вещество общего состава $C_{15}H_{14}O_2$. Два атома кислорода заключены в гетероциклические группы. Третий атом кислорода, не связанный ни со спиртовой, ни с кислотной группами, включен, вероятно, в цикл (Marrian, Halsewood).

Толуол извлекает из мочи эстрогенное соединение эквол. Из нечистого толуолового экстракта эквол выделяется в чистой форме, доступной кристаллизации, хлороформом. Он содержится в моче не только у беременных лошадей, но и у небеременных лошадей и у жеребцов (Marrian, Beall). При плавлении с калием эквол окисляется с образованием резорцина. При сплавлении с едкой щелочью из эквола образуется ряд соединений: тригидроксифенол $C_{16}H_{14}O_3$ или $C_{15}H_{16}O_3$, резорцин, р-резорциновая кислота, р-этилфенол, р-гидроксибензойная кислота. Судя по продуктам, освобождающимся при обработке едким калием, эквол может быть 7-гидрокси,

2-хроманом или 7-гидрокси, 3-хроманом, или 6-гидрокси, 2-кумароном.

Как и гормоны группы андростерона, эстрогенные вещества легко вступают в эфирную связь. Это образование эфиров по-разному отражается на их биологической активности. Эффект этеризации непостоянен не только в зависимости от природы той кислоты, которая вступает в связь с гормоном, но и в зависимости от вида животного, которому эти эфиры вводятся. Например, крысы к монобензойному эфиру эстрона в 5 раз чувствительнее, чем к кетогидрокси-гормону. Мыши реагируют на них одинаково (Laqueur). Для кастрированных самок павиана бензойный эфир фолликулина в 5 раз сильнее самого фолликулина. Наоборот, для инфантильных крольчих более деятельным оказывается гидрированный фолликулин (Schoeller, Dohrn, Hohlweg). Бензоилирование способствует более длительному действию гормона (Zondek). Введение трех частей уксусной кислоты уменьшает активность гормона на одну треть (Marrian). Диацетат эстрадиола дает эффект несколько более слабый, но зато более длительный, чем свободный эстрадиол (David). Что же касается действия на кастрированных кур, этеризация женского полового гормона бензойной и уксусной кислотами всегда уменьшает его активность. Свободный гормон при однократном введении, даже при введении порядочных количеств его, действует на плюмаж кастрированных кур временно. Диацетат эстрадиола вызывает эффект более длительный. Но для того, чтобы получить реакцию, его приходится вводить в большем количестве, чем чистый эстрадиол. Еще более длительный эффект, но тоже с ослаблением интенсивности, дают монобензоат эстрадиола и бензоат эстрона. Эстрадиол 3-бензоат-17-ацетат вызывает реакцию более длительную, но и более слабую. Дибензойный эфир эстрадиола действует вообще слабо. Но большими дозами его можно добиться эффекта значительной длительности. Введение трех частей уксусной кислоты в эстрадиол в значительной мере инактивирует его. Реакция на триацетат эстрадиола получается слабой и кратковременной (Parkes).

Как и мужской половой гормон, женский гормон выделяется в связанной форме. Практика давно показала, что выход эстрогенных веществ из мочи беременных при экстракции органическими растворителями значительно увеличивается после предварительного кислотного гидролиза. При извлечении эстрогенных веществ кипящим бензолом наибольший выход дает кислотность, соответствующая рН 7. Щелочная реакция не только не способствует экстракции гормона, но, наоборот, экстракция при щелочной реакции дает выход худший, чем при нейтральной реакции. Бактерийный гидролиз

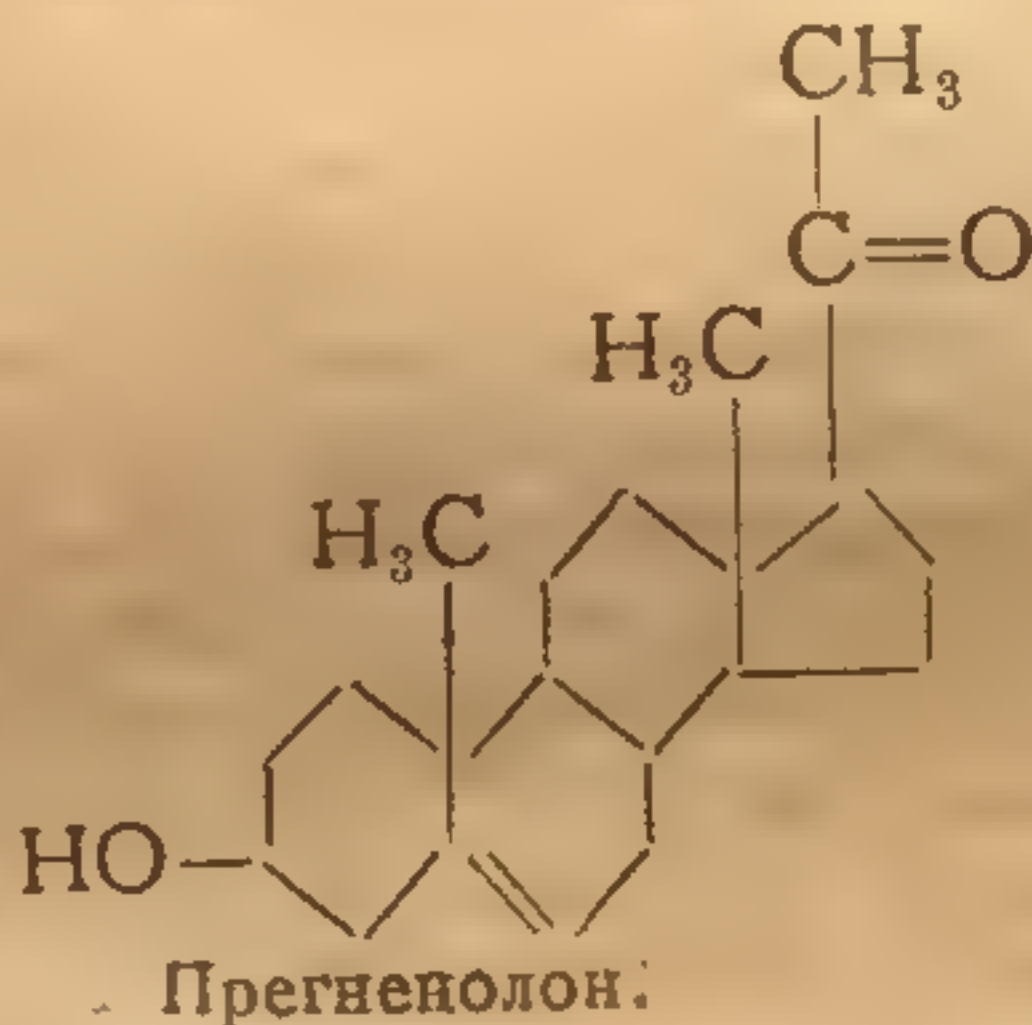
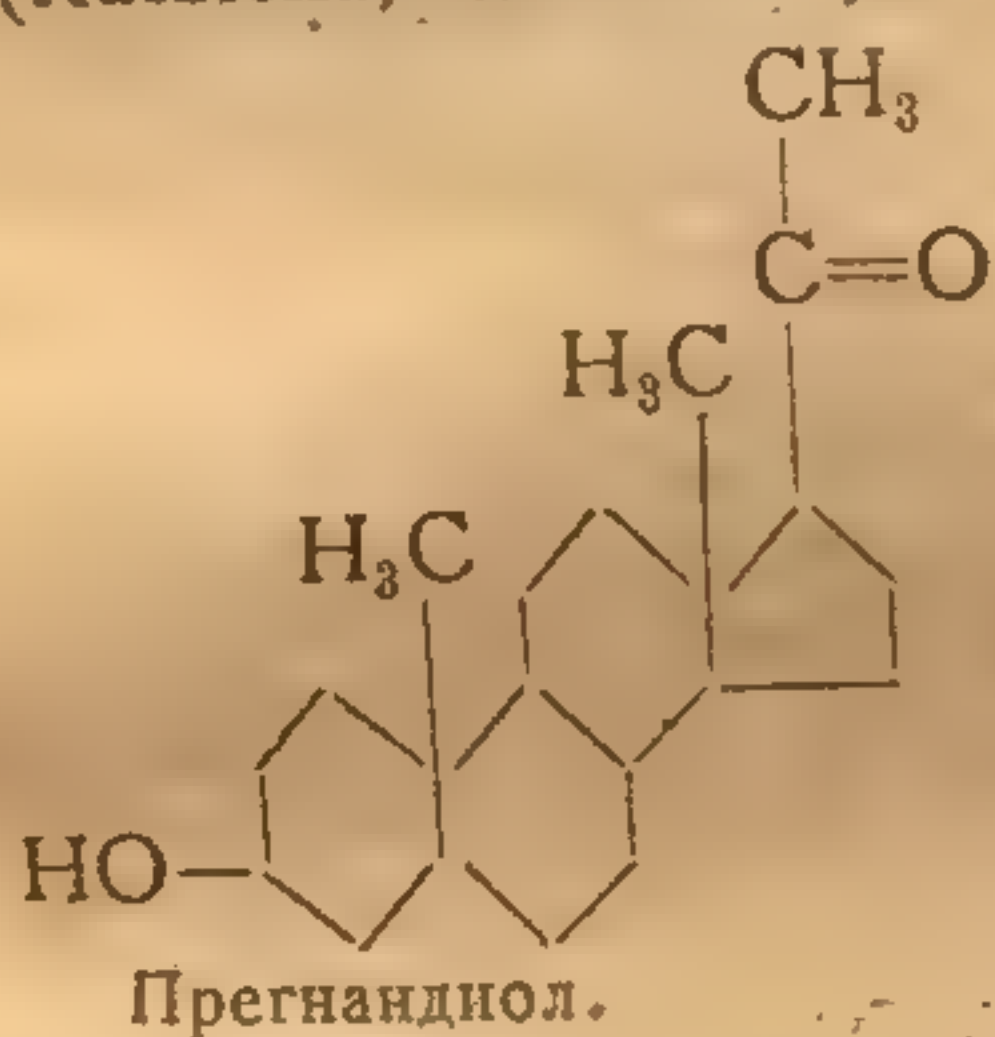
тоже способствует освобождению гормона в форме доступной извлечению жирорастворителями. При $pH 1$ и температуре 60° гидролиз почти не идет. Но при температуре 100° и при той же кислотности среды гормон полностью освобождается из связанных форм в течение 16 часов, при температуре 200° — в течение 2 часов. Частичный, приблизительно половинный гидролиз достигается 6—8-часовым нагреванием мочи до 120° в 2 н растворе едкого натрия. Та часть гормональных соединений, которая устояла против действия щелочи, гидролизуеться кислотой. Однако, длительное нагревание в присутствии кислоты и в присутствии щелочи в условии свободного доступа кислорода ведет к разрушению и эстрина и эстриола (Cohen, Marrian).

Cohen и Marrian из мочи получали вещество с высокой эстрогенной активностью. В первых опытах вещество это не удалось выделить в кристаллической форме. Поэтому химическая чистота препарата оставалась сомнительной. По характеру связей углерода и водорода, по некоторым цветным реакциям это вещество могло быть **эстриол-глюкоронидом**. В дальнейшем исследовании был найден способ получать его из мочи беременных женщин в виде натронной соли. Кристаллизация его из безводного метанола дает соединение вероятного состава $C_{24}H_{31}O_9Na + 0,5CH_3OH$. Оно плавится и частично разлагается при нагревании до 305° . При кристаллизации из метанола с примесью воды выделяется соединение вероятного состава $C_{24}H_{31}O_9Na + 1,5H_2O$. Оно содержит примесь воды и плавится при нагревании до 256° . Спектроскопический анализ подтверждает предположение о том, что в эстриол-глюкорониде одна гидроксильная группа остается свободной. Активность его для мышей как эстрогенного вещества значительно уступает активности свободного эстрадиола (Cohen, Marrian, Odell).

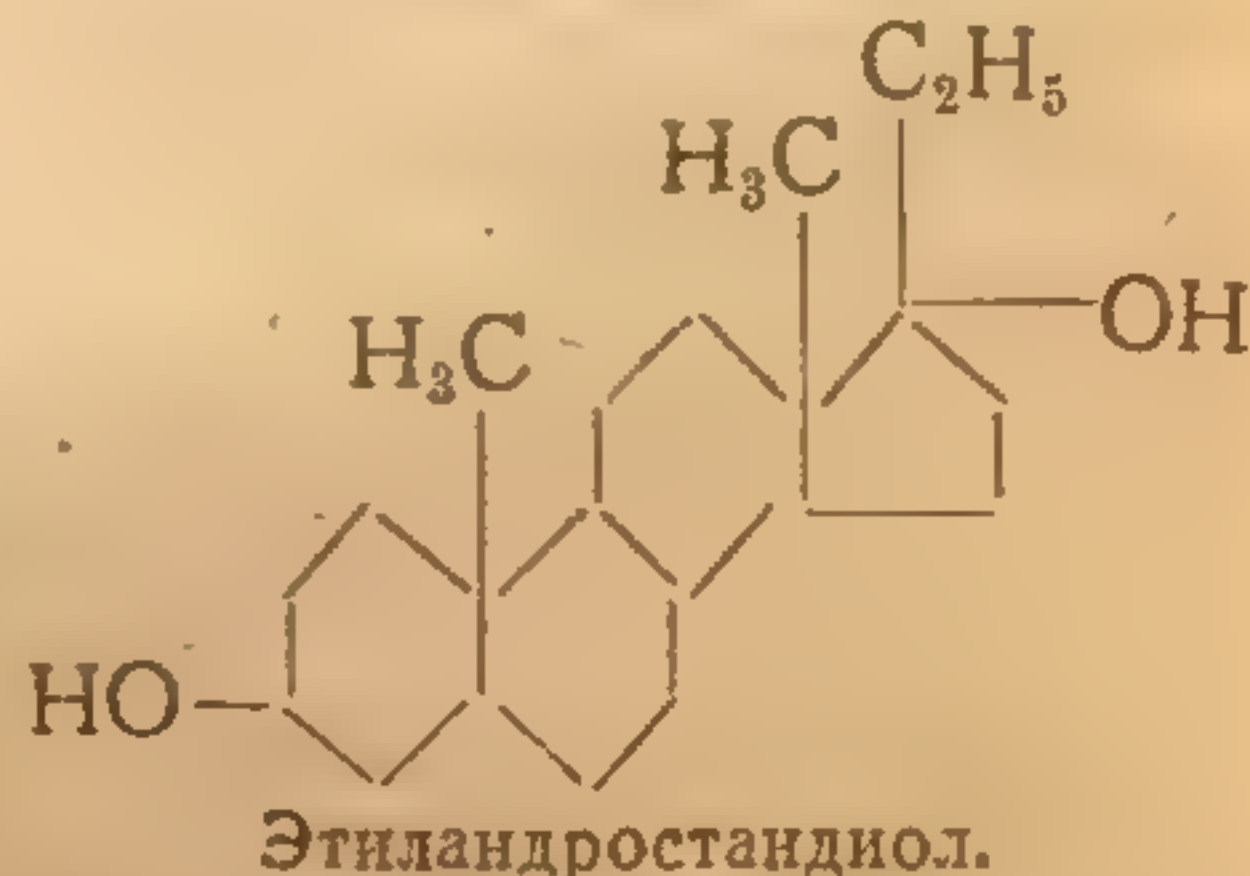
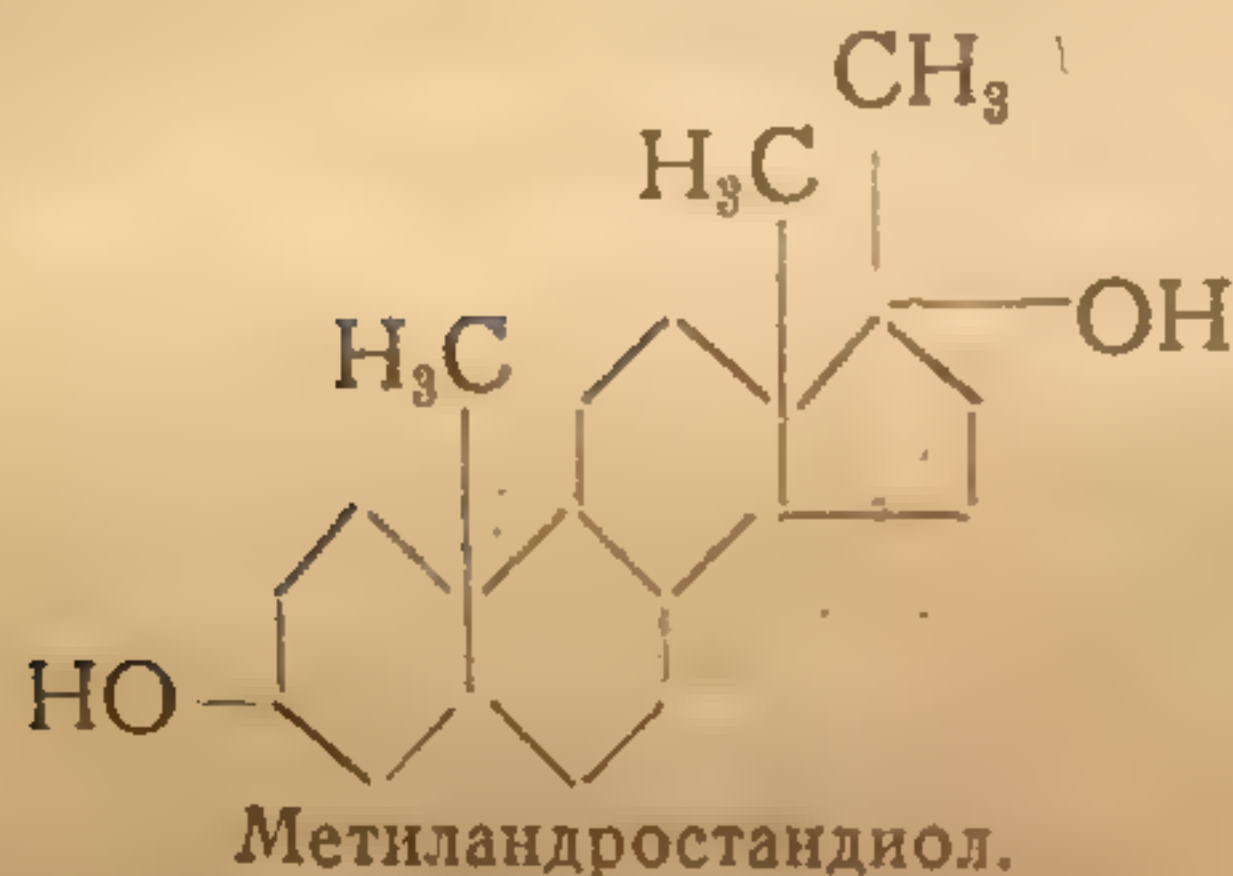
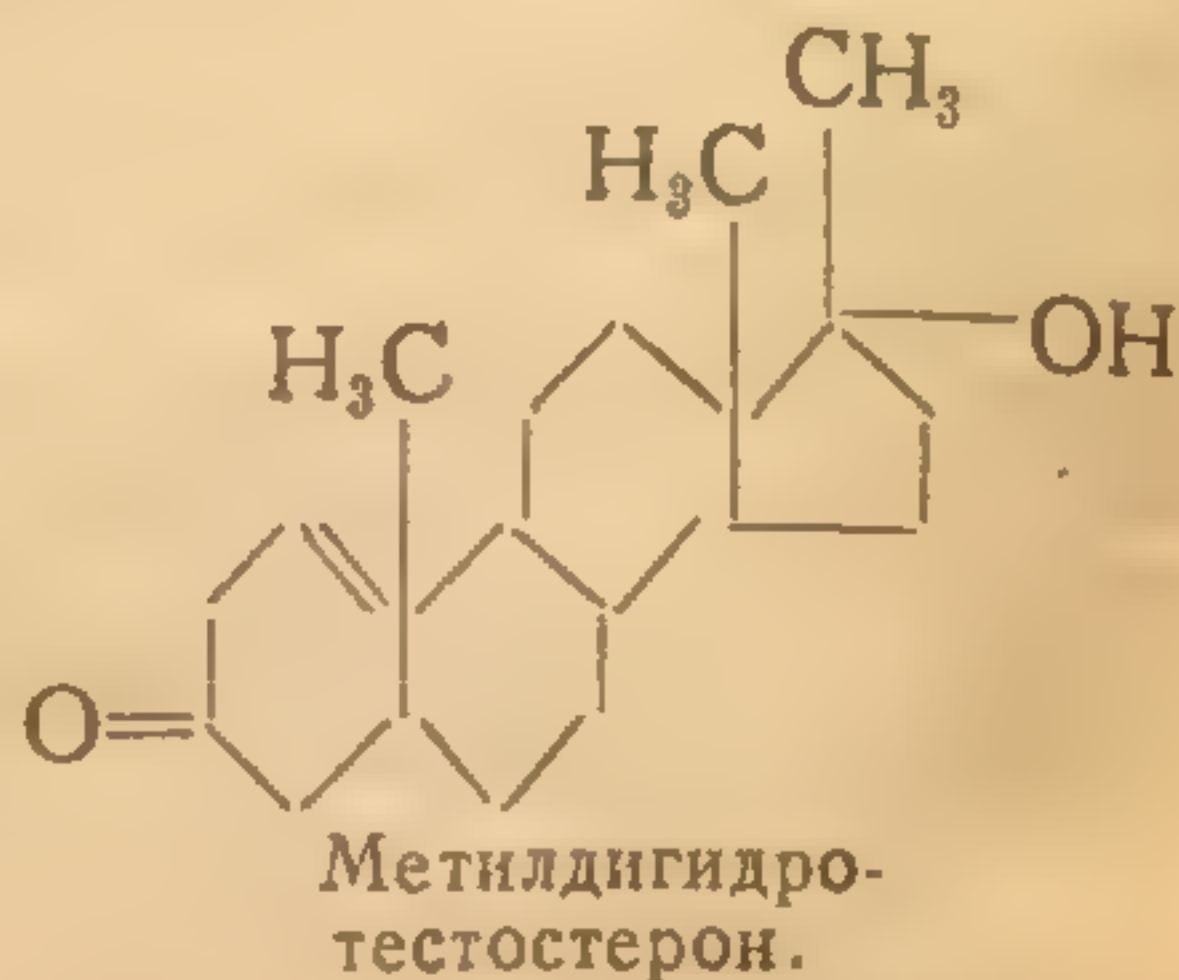
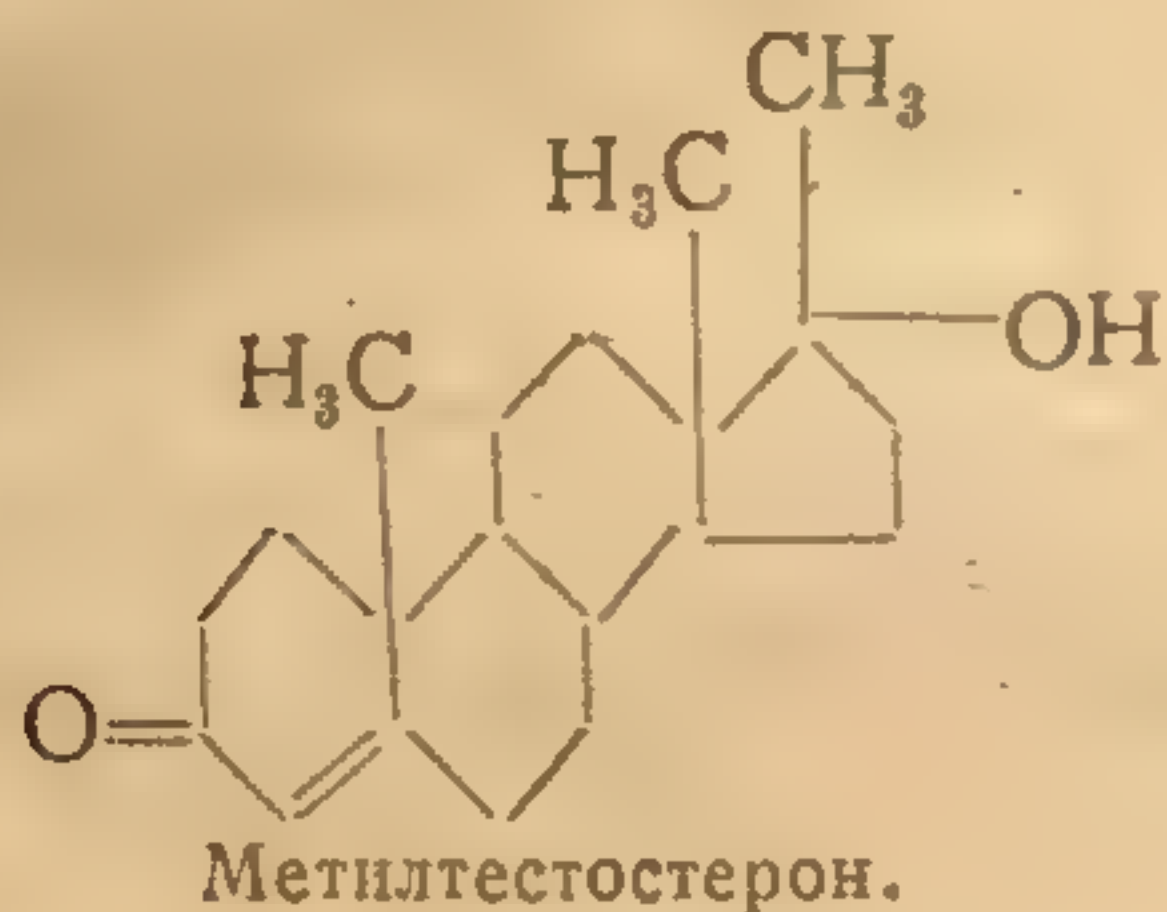
Несколько лет тому назад из эстрона путем каталитической редукиии было получено два изомерных эстрадиола, различающихся только по температуре плавления. Один из них плавится при 170° , другой — при 204° . Тот, что плавится при низшей температуре, биологически активнее. Он вызывает эстральную реакцию у кастрированных животных в меньшей дозе (Schwenk, Hildebrandt). Аналогичный эстрадиол содержится в жидкости фолликула (MacCorquadale, Thaylor, Doisy) и выделяется из мочи беременной лошади. Изомер с высшей температурой плавления был назван β -эстрадиолом, изомер с низшей температурой плавления — α -эстрадиолом. Они различаются стереоконфигурацией 17-го атома углерода. Оба получаются искусственно из эстрона путем восстановления его никель-алюминием. α -эстрадиол идентичен дигидро-

теелолу. β -эстрадиол из этиловоспиртового раствора выпадает в виде игольчатых кристаллов. Он разрушается при нагревании до $220-223^\circ$. Он образует монобензойный эфир, плавящийся при $156-157^\circ$, и уксуснокислый эфир, плавящийся при $139-141^\circ$. Активность его приблизительно в три раза уступает эстрогенной активности эстрона. Эстрогенность его еще уменьшается вдвое при бензоилировании (Whitman, Wintersteiner, Schwenk). β -эстрадиол представляет собой вещество наиболее эстрогенно активное среди всех известных эстрогенных соединений. Поэтому Whitman, Wintersteiner и Schwenk допускают, что это и есть сам женский половой гормон.

Специфичность половых гормонов. Прогестерон или прогестин, как гормон, специфичнее и эстрона и андростерона. Он теряет гормональное свойство от незначительных изменений в его структуре. Даже близкие дериваты его, как прегнандиол и прегненолон, в количестве 50 и 25 мг не вызывают характерной для прогестерона реакции со стороны слизистой оболочки матки. Даже перемещение двойной связи инактивирует прогестерон полностью. Некоторую незначительную прогестероновую активность проявляет Δ_4 -андростандиол (Ružicka, Wettstein).



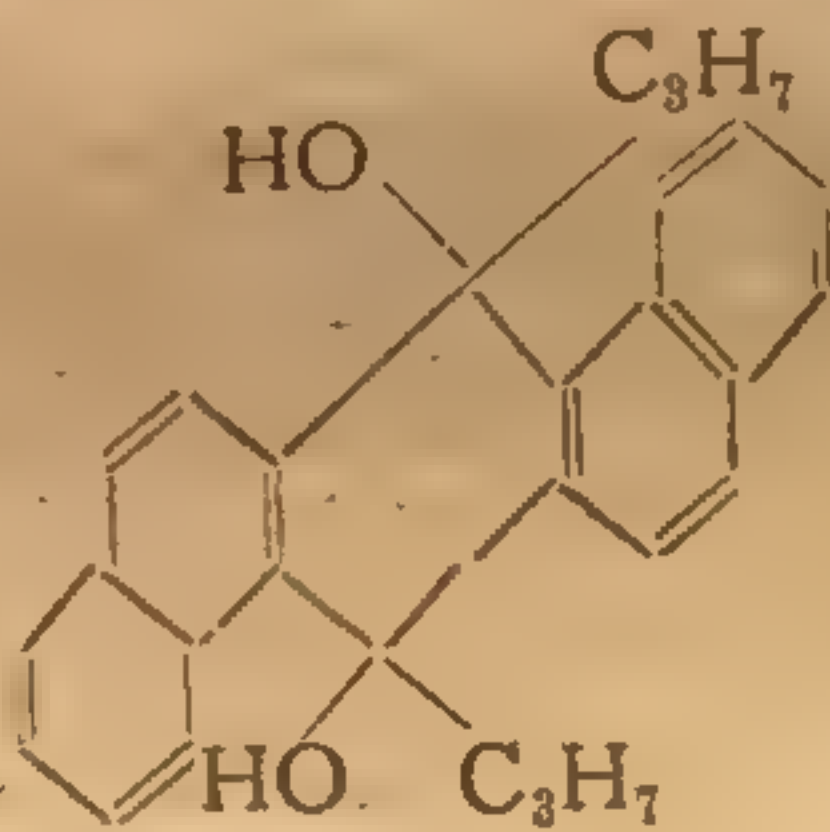
Раньше считалось, что активность гормона желтого тела связана только с конфигурацией углеродных атомов в скелете. Однако, дальнейшее исследование показало, что введение боковой цепи, хотя бы самой короткой, придает некоторую прогестеронную активность тестостерону. Правда, для того, чтобы вызвать пролиферативно-секреторную реакцию в слизистой оболочке матки, такие дериваты тестостерона приходится вводить в относительно больших дозах — по 7—20 мг. Но на большие дозы слизистая оболочка матки все-таки реагирует, т. е. соединения обладают активностью гормона желтого тела (Klein, Parkes). Так влияют метилтестостерон, метилдигидротестостерон, метил-андростандиол, этиландростандиол.



Таким образом, и специфичность прогестерона оказывается относительной.

Желтое тело содержит несколько кетоновых соединений, или лютеостеронов. Из них лютеостероны А и В гормонального свойства не имеют. Стерон А общего состава $C_{21}H_{34}O_2$ с температурой плавления $185-186^\circ$ отличается от стерона В по форме кристаллов и по растворимости. В смеси стероны А и В на слизистую оболочку матки тоже не действуют. Гормональной активностью обладают лютеостероны С и D. Лютеостерон С общего состава $C_{21}H_{30}O_2$, плавящийся при температуре $127-128^\circ$, вызывает гиперемию слизистой оболочки матки у крольчихи в дозе 0,03 мг. Лютеостерон D, плавящийся при нагревании до $120-121^\circ$, изомерен стерону С. Он менее активен: он вызывает начало реакции в слизистой оболочке матки в дозе 0,4 мг и полную реакцию в дозе 1,2 мг. Искусственно стероны С и D легко перевести из одной формы в другую (Slotta, Rushig). Смешивание изомерных форм активности лютеостеронов не усиливает (Hohlweg, Schmidt). Искусственно прогестерон или лютеостерон получается из прегнандиола (Butenandt, Schmidt), или из стерина, выделенного из соевых бобов, из стигмастерина (Butenandt, Westphal, Colber, Fernholz). Прогестерон растворяется большинством органических растворителей. Он не растворяется петролевым эфиром. Он выдерживает, не разрушаясь, нагревание выше температуры плавления и проходит через полупроницаемую перегородку.

Наименее специфичны эстрогенные вещества. С одной стороны, женский половой гормон очень часто обнаруживается в мужском организме. Так, судя по реакции инфантильных мышей, женский половой гормон содержится в testis свиней самцов. В добавочных органах половой системы—семенные пузырьки, prostata, epididymis, купферовские железы—его нет. Нет эстрогена и в testis неполовозрелых поросят. В небольшом количестве—300—500 мышинных единиц—эстроген появляется в testis поросенка 4—5 месяцев, т. е. при начале созревания. Женский половой гормон обнаружен в testis быка (Zondek), барана, кота, борова (Фаермарк). С другой стороны, соединений, способных вызвать эстральную реакцию, много. Их можно подвергать довольно значительным изменениям химической структуры, не изменяя их гормональной активности. Для крыс эстрогенны многие стероидные дериваты, неоэргостерин, витамин D (Dodds). Эстральную реакцию у крыс вызывают вещества, довольно далекие от эстрона, как 1-кето-1-2-3-4-тетрагидрофенантрен, дипропенилдиол, получаемый из 1-2-5-6-дибензантрацена. Сам 1-2-5-6-дибензантрацен по эстрогенной активности для крысы подобен эстрону. Эстрогенны для крысы и вещества, химически более далекие от эстрона, как p-p-диоксифенил или p-пропенилфенол, которых нет не только среди химических соединений яичника, но нет и среди биологических веществ вообще.

Кето-тетрагидро-
фенантрен

Дипропенилдиол



p-p-диоксифенил



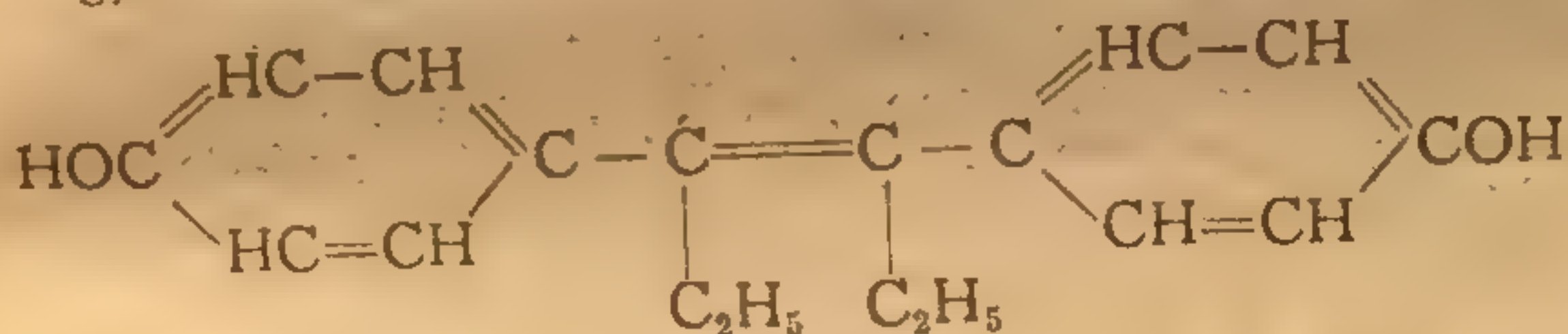
p-пропенилфенол

Трифенил-этилен как настоящий эстроген вызывает кератинизацию влагалищного эпителия у грызунов и у обезьян. Как от малых доз эстрона, от трифенил-этилена наступает слизистое перерождение эпителия, усиливающееся также при одновременном введении тестостерона и прогестерона.

Случайное наблюдение указало на эстрогенность каких-то составных частей продажного вазелинового масла. В одном

Эстрогенность свойственна ряду дифенил-этиленовых дериватов (Dodds, Fitzgerald, Lawson). Эстральную реакцию у кастрированных крыс самок также вызывает 4-4-диоксифенил, р-оксифенил-фензол или р-анол (Sereni, Steinbrück). Особенно увеличивается эстрогенность от введения этиловой связи между α - и β -атомами углерода.

В последнее время большой популярностью пользуется 4-4-диокси- α - β -диэтилстильбен или диэтилстильбэстрол (Dodds, Gollerg, Lawson, Robinson), сокращенно называемый „cyren“.



Введенный под кожу, он оказывается в 2—3 раза активнее натурального эстрогена и вызывает у кастрированных крыс эстральную реакцию в дозе 0,3—0,4 γ. При энтеральном введении его активная доза для кастрированной крысы равна 1 γ. Этеризация жирными кислотами, как и этеризация натуральных половых гормонов, отражается на его биологической активности. Этеризация его уксусной кислотой продляет срок его влияния до 21 дня, этеризация пропионовой кислотой — до 50 дней. Диацетат стилибэстрола на мышь действует приблизительно так же, как эстроген. Но пропионат стилибэстрола влияет значительно слабее. Этеризация его пропионовой кислотой уменьшает активность его и для крысы (Kreitmaier,

Siegmann). Введение больших количеств диэтилстильбэстрола позволяет долгое время поддерживать вагинальный эпителий в эстральном состоянии.

Диэтилстильбэстрол вызывает в матке изменения, характерные для реакции на фолликулин. Подобно фолликулину, он препятствует развитию прегравидных изменений в матке, т. е. препятствует влиянию гормона желтого тела (Courrier). У кроликов он sensibilizes матку к влиянию прогестерона. У кошек и котов в половой системе он вызывает изменения, подобные изменениям, возникающим от фолликулина (Gros). При длительном введении этого искусственного эстрогена нормальная пролиферативная реакция слизистой матки сменяется железисто-кистозной гиперплазией. Поверхностный и железистый эпителий при этом, как и под влиянием фолликулина, становится плоским (Loeser).

Подобно натуральному эстрогену, стильбэстрол влияет и на молочные железы. Пролиферация железистого эпителия молочной железы, констатируемая микроскопически, наступает и у неполовозрелых, и у взрослых, и у кастрированных животных, и у животных самцов. Стильбэстрол стимулирует развитие и секрецию молочной железы и у инфантильных, и у старых животных (Lewis, Turner).

Подобно натуральному эстрогену, стильбэстрол, подготавливая и sensibilizing матку к влиянию прогестерона, при длительном применении препятствует, однако, nidation оплодотворенного яйца. Если беременность наступила, стильбэстрол нередко прерывает ее (Parkes, Dodds, Noble). Чувствительность матки к нейрогипофизарному питоцину, потерянная вследствие кастрации, восстанавливается стильбэстролом, как она восстанавливается эстроном (Duffner, Whitehead).

На сосуды стильбэстрол тоже действует, подобно натуральному эстрогену. Так, например, оба эстрогена — натуральный и искусственный — препятствуют спазму сосудов, вызываемому эрготамином, и таким путем препятствуют развитию эрготаминного некроза (Colet, Stecker, Ratschow). Подобно эстрогену натуральному, стильбэстрол благоприятно влияет на расстройства кровообращения, связанные с наступлением климактерического возраста (Colet, Ratschow).

Таким образом, с получением этого искусственного эстрогена эксперимент и клиника обогатились дешевым и легко доступным заместителем натурального гормона. Однако, увлечение им несколько охладело после указания на токсические его свойства. Правда, не все исследователи признают его токсичность. Некоторые признают его токсичность только в очень больших дозах, далеко превосходящих терапевтические дозы. Однако, указаний на отравляющее дей-

ствие стильбэстрола слишком много, чтобы с ними не считаться.

От ввеного введения большой дозы стильбэстрола кролик впадает в судороги и погибает за 2—3 минуты (Loeser). От парентерального введения его мыши чахнут и погибают при нехарактерных симптомах. От энтерального введения крысы погибают в параличе (Kreitmair, Sieckmann). У человека стильбэстрол часто вызывает тошноту. Более тяжелое отравление выражается болью в голове и в животе, отеком, диарреей, парестезиями, кожными высыпаниями.

Печень от стильбэстрола подвергается ожирению. Это ожирение достигает максимума на 53 день введения стильбэстрола, когда в печени обозначаются множественные очаги омертвения. В купферовских клетках скапливается гемосидерин. Поражение печени сопровождается нарушением желчного обмена. Содержание билирубина в крови увеличивается. Билирубин появляется в моче. Канальцевый почечный эпителий приобретает вид эпителия при тяжелой желтухе (Loeser). У крыс от больших доз стильбэстрола развивается интерстициальный гепатит (Selye). У собаки большие дозы стильбэстрола, наряду с жирной дегенерацией, вызывают в печени центральные некрозы (Castrodale, Bierbaum, Helwig, MacBryde).

Надпочечник животных, которым длительно вводился диэтил-стильбэстрол, теряет липоиды и обогащается пигментом. Капилляры кортикального слоя расширены, местами разорваны, что обуславливает кровоизлияния, особенно многочисленные в ретикулярном слое (Loeser).

Селезенка увеличена и гиперемирована.

Длительное введение стильбэстрола угнетает кроветворение еще сильнее, чем неумеренное применение фолликулина. Arnold доводил собаку стильбэстролом до настоящей панмиелофтизии с поражением и белого и красного кроветворения. Правда, для этого нужны очень большие дозы. У обезьяны анемия, вызванная стильбэстролом, проходит спонтанно после прекращения введения его (Arnold, Hamprel). В селезенке животных, анемизированных стильбэстролом, — признаки усиленного разрушения крови (Kreitmair, Sieckmann).

Вредное влияние стильбэстрола на самцов выражается регрессивными изменениями в testis, в предстательной железе и в семенных пузырьках.

Химический состав сперматозоидов. Азотные компоненты сперматозоидов беспозвоночных состоят, главным образом, из гистонов, которые содержатся в них отчасти в свободном виде, отчасти связанными с нуклеиновой кислотой. В сперматозоидах рыб гистоны уступают место протаминам. В сперматозоидах млекопитающих уже нет свободных ни гистонов,

ни протаминов (Miescher, Mathews). Головка сперматозоида селетки и форели содержит нуклеиновокислый протамин, состоящий на 60%, из нуклеиновой кислоты и на 35—36% из протамин. Из головки сперматозоида *arbasia pustilosa* выделен нуклеиновокислый гистон арбацин. По сравнению с яйцеклеткой, половые продукты мужских особей значительно богаче диаминокислотами.

Протамины представляют собою хорошо охарактеризованную группу белков. Название „протамин“ принадлежит Miescher'у (1874), который выделил органическое основание, оказавшееся белком, из спермы рыб. Протамины, близкие по составу и свойствам, найдены в сперматозоидах многих рыб. Называются они обычно по имени рыб: сальмин, стурин, клупеин, скомбрин (Kossel). Состоят протамины, как и гистоны, главным образом, из диаминокислот. Моноаминокислоты совершенно отступают на задний план. По аминокислотному составу протамины от других белков отличаются избытком азота, низким содержанием углерода и отсутствием серы. Среди аминокислот главную роль играет аргинин, содержание которого доходит до 53—84% всего белка. Основные единицы протамин — диаргинид, диаргинил-серин, диаргинил-валин и другие соединения одной молекулы моноаминокислоты с двумя молекулами аргинина. При кипячении протамины свертываются. Молекулярный вес их, по сравнению с молекулярным весом большинства белков, невелик: 2045—2454.

Гистоны представляют собою простые белки с выраженным характером основания, благодаря высокой пропорции диаминокислот, особенно аргинина. Как основной белок гистон осаждается щелочью, особенно легко аммиаком, и растворяется кислотой. Зона максимальной лабильности гистона неизвестна. Процентное количество оснований в гистонах из сперматозоидов следующее:

Сперматозоиды	Гисти-дин	Аргинин	Лизин	Аммиак
<i>gadus morrhua</i>	3,8	26,8	8,5	1,7
<i>lot vulgaris</i>	4,1	26,8	3,7	3,3
<i>entrophorus granulosus</i>	4,5	25,4	7,1	1,7
<i>antropecten aurantiacus</i>	3,7	19,4	11,5	0,9

Гистоны осаждаются кипячением только в присутствии солей. Как альбумозы, гистоны дают осадок с азотной кислотой, растворяющийся при нагревании и вновь выпадающий при охлаждении. При смешивании нейтрального раствора гистона из сперматозоидов с дисперсией альбумина, глобулина или казеина выпадает осадок, растворяющийся в кислоте, в щелочи и в солевых растворах. Из кислого, щелочного

Сера в...
ружена в...
ществ...
кратина с...
ср...
раств...
насть кер...
растворяет...
Состав...
хвост содержит...
только 6,7...
и 18,5% азота...
фосфор головки...
матозоид содержит...
терой связано...

Целья сперматозоид...
Головка...
Средняя...
Хвост...
Липиды полов...

сним очагом холесте...
значительно больше...
центрация холесте...
тогда как в...
0,2%. Еще больше...
желтое тело...
на тран...
За последние год...
есть ос...
ны с...
даже с...

или нейтрального растворов гистон высаливается небольшими дозами нейтральных солей, т. е. в этом отношении гистон ведет себя как ацидальбумин. Молекулярный вес его выше молекулярного веса протамина: 6122.

Сера в виде цистеина в большом количестве была обнаружена в сперматозоидах Green'ом. Green предположил существование в наружном слое сперматозоидов белка типа кератина с 19,3% азота и с 11,4% цистина. Однако, пропорция основных аминокислот в этом белке не соответствует пропорции их в кератине. Хотя по растворимости в некоторых растворителях он и похож на кератин, но, в противоположность кератину, этот белок из мембраны сперматозоида не растворяется ни в BaS , ни в KCN .

Состав отдельных частей сперматозоида различен. Так, хвост содержит 23% липоидов, головка и средняя часть — только 6,7% липоидов. Головка содержит 4,0% фосфора и 18,5% азота, хвост — 0,5% фосфора и 13,6% азота. Весь фосфор головки — составная часть нуклеиновой кислоты. Сперматозоид содержит 1,5—1,8% серы, около двух третей которой связано цистином и цистеином.

Состав сперматозоида быка

	Липоиды	Фосфор	Фосфор, перечисленный на нуклеиновую кислоту	Нуклеиновая кислота типа кислоты thymus	Азот	Сера	Сера цистинная	Зола
Целый сперматозоид .	13,0	2,7	27,3	22,60	16,4	1,6	1,10	1,8
Головка . . .	7,0	4,0	40,4	4,05	18,5	1,6	1,07	2,1
Средняя часть . .	6,0	1,6	16,2	19,40	16,0	1,8	1,17	1,1
Хвост . . .	23,0	0,5	5,0	3,60	13,5	1,5	0,88	1,1

Липоиды половых желез. Желтое тело считается периодическим очагом холестеринагенеза. Оно содержит холестерина значительно больше, чем остальные ткани яичника. Так, концентрация холестерина в желтом теле коровы достигает 0,3%, тогда как в остальных тканях яичника она не превосходит 0,2%. Ещё больше эта разница выражена в яичнике овцы, где желтое тело содержит в среднем 0,28% холестерина, остальные ткани яичника 0,09%.

За последние годы некоторым жирам и липоидам приписывается особая роль в жизненной экономике клетки. Липоидный состав, даже без связи с липоидной секрецией, меняется

или нейтрального растворов гистон высаливается небольшими дозами нейтральных солей, т. е. в этом отношении гистон ведет себя как ацидабумин. Молекулярный вес его выше молекулярного веса протамина: 6122.

Сера в виде цистина в большом количестве была обнаружена в сперматозоидах Грееп'ом. Грееп предположил существование в наружном слое сперматозоидов белка типа кератина с 19,3% азота и с 11,4% цистина. Однако, пропорция основных аминокислот в этом белке не соответствует пропорции их в кератине. Хотя по растворимости в некоторых растворителях он и похож на кератин, но, в противоположность кератину, этот белок из мембраны сперматозоида не растворяется ни в BaS , ни в KCN .

Состав отдельных частей сперматозоида различен. Так, хвост содержит 23% липоидов, головка и средняя часть — только 6,7% липоидов. Головка содержит 4,0% фосфора и 18,5% азота, хвост — 0,5% фосфора и 13,6% азота. Весь фосфор головки — составная часть нуклеиновой кислоты. Сперматозоид содержит 1,5—1,8% серы, около двух третей которой связано цистином и цистеином.

Состав сперматозоида быка

	Липоиды	Фосфор	Фосфор, перечисленный на нуклеиновую кислоту	Нуклеиновая кислота типа thymus	Азот	Сера	Сера цистинная	Зола
Целый сперматозоид . . .	13,0	2,7	27,3	22,60	16,4	1,6	1,10	1,8
Головка . . .	7,0	4,0	40,4	4,05	18,5	1,6	1,07	2,1
Средняя часть . . .	6,0	1,6	16,2	19,40	16,0	1,8	1,17	1,1
Хвост . . .	23,0	0,5	5,0	3,60	13,5	1,5	0,88	1,1

Липиды половых желез. Желтое тело считается периодическим очагом холестериногенеза. Оно содержит холестерина значительно больше, чем остальные ткани яичника. Так, концентрация холестерина в желтом теле коровы достигает 0,3%, тогда как в остальных тканях яичника она не превосходит 0,2%. Еще больше эта разница выражена в яичнике овцы, где желтое тело содержит в среднем 0,28% холестерина, остальные ткани яичника 0,09%.

За последние годы некоторым жирам и липоидам приписывается особая роль в жизненной экономике клетки. Липидный состав, даже без связи с липидной секрецией, меняется

в зависимости от физиологического цикла данной ткани. Специфические изменения липоидного состава сопровождают циклические изменения состояния слизистой оболочки матки (Okey, Bloor, Corner). Деятельность и покой мышцы тоже сопровождаются изменением ее липоидного состава (Bloor, Snider). В лейкоцитах крови при лихорадке, в лейкоцитах экссудата, образующегося на месте заражения или поранения, накапливаются нейтральные жиры и эфиры холестерина. Липоидный состав яичника изменяется во время беременности истинной и ложной. У крольчихи к 14—16 дню беременности количество фосфатидов и свободного холестерина в яичнике увеличивается до трехкратного, по сравнению с количеством их вне беременности. Содержание нейтрального жира и эфиров холестерина при этом не меняется. Во второй половине беременности количество фосфатидов и свободного холестерина начинает уменьшаться. Это время соответствует накоплению нейтрального жира и эфиров холестерина. К концу беременности количество фосфатидов и свободного холестерина возвращается к уровню покоя. Содержание этерированного холестерина к концу беременности начинает уменьшаться. Нейтральный жир сохраняется в увеличенном количестве до конца беременности. Изменения липоидного состава яичника при ложной беременности в общем сходны с изменениями его при истинной беременности, особенно в первой ее половине. Но при ложной беременности изменения более кратковременны, и яичник в своем липоидном составе скорее приходит к составу покоя (Boyd). До 16-го дня истинной беременности и псевдобеременности изменения в содержании нейтрального жира в желтом теле одинаковы. Но после 16-го дня в условиях gravidных процессов в матке без оплодотворения жировые капли желтого тела сливаются в крупные образования, которые не красятся или плохо красятся суданом. При истинной беременности декомпозиция липоидов желтого тела тоже наступает, но позже—к 25 дню (Peraus).

Липоидам яичника и желтого тела, за исключением упомянутых стероидов, нельзя приписывать гормонального значения, так как между гормональной активностью и содержанием липоидов нет определенной пропорциональности. Стенка зрелого фолликула, богатая гормоном, содержит очень мало липоидов. Наоборот, желтое тело в постменструальном периоде содержит очень много липоидов и мало гормона. Желтые тела с различным содержанием и составом липоидов при испытании методом трансплантации в смысле гормональной активности оказываются нередко равноценными. Возможно, что липоиды желтого тела являются растворителями гормонов (Zondek).

Образование
и содержание

Половые гормоны
кулина обнаружены
в некоторых органах
в жидких средах
ни в ком не выявлено
гормон именно
дифференцирован
половой железой
эпителий, клетки
вые клетки, фолликулов, интересные
и ложных желтых
признать секреторные
половые гормоны

Только по описанию
местом образования
же о месте образования
интерстициальных клеток
и вопрос о месте
эпителиальные
интерстициальные

Гормональное
ческие соотношения
эпителия изменяются
ности половой
зимовки, т. е.
ткань приходится
альная ткань
большими гипотезами
на клетках
с наступлением
циальной ткани
плазмой. В них
и пигментных веществ
по времени со-
во времени зимовки
имеют вид вытеснения
включений, микробов
пробуждения, в
нся ткани вытесняются
в большом количестве

Образование яиц у *Rana pipiens* сопровождается увеличением содержания липоидов в яичнике на 200—700% (Boyd).

Происхождение половых гормонов

Половые гормоны группы андростерона и группы фолликулина обнаруживаются не только в половых железах, но и в некоторых других тканях, например, в плаценте, и особенно в жидких средах организма—в моче, в крови, в желчи. Однако, ни в ком не вызывает сомнения, что вырабатывает половой гормон именно половая железа. Но в половых железах дифференцированы различные клеточные элементы: в мужской половой железе—интерстициальная ткань, сперматогенный эпителий, клетки Sertoli, в женской половой железе—яйцевые клетки, фолликулярный эпителий, клетки покрова фолликулов, интерстициальная ткань, лютеиновые клетки истинных и ложных желтых тел. Которые из этих элементов должно признать секреторными клетками—клетками, продуцирующими половые гормоны?

Только по отношению к гормону желтого тела признанным местом образования его являются лютеиновые клетки. Вопрос же о месте образования мужского полового гормона—в интерстициальных клетках или в эпителиальной части железы,—как и вопрос о месте образования женского полового гормона—эпителиальные ли клетки, или оболочки фолликула, или интерстициальная ткань,—остается дискуссионным.

Гормонообразование в мужской половой железе. Анатомические соотношения интерстициальной ткани и герминативного эпителия изменяются в различные периоды развития и активности половой железы. В половой железе амфибий во время зимовки, т. е. в период полового покоя, интерстициальная ткань приходит в атрофическое состояние. Вся интерстициальная ткань состоит из веретенообразных клеток с небольшими гиперхромными ядрами. Клетки становятся похожими на клетки опорной соединительной ткани. Весной с наступлением периода половой активности клетки интерстициальной ткани у амфибий округляются и обогащаются протоплазмой. В них обозначается большое количество липоидных и пигментных включений. Появление липоидных включений по времени совпадает с началом сперматогенеза. У змеи во время зимней спячки клетки интерстициальной ткани имеют вид вытянутой. В них почти не остается липоидных включений, митохондрий и фуксинофильных зерен. После пробуждения, в течение весны и лета клетки интерстициальной ткани выглядят сочными, крупными, круглыми. В них в большом количестве скопляются липоидные образования

и митохондрии. У *rana fusca* после перезимовывания интерстициальная ткань гипертрофируется вместе с началом сперматогенеза и достигает максимального развития к периоду наиболее энергичного сперматогенеза. Глубокой осенью и зимой, когда сперматогенез затихает, и канальцевая часть железы уменьшается, деградирует и интерстициальная ткань. У *rana viridis* периоды энергичного сперматогенеза тоже совпадают с периодами гиперплазии интерстициальной ткани.

Аналогичные изменения наблюдаются в мужской половой железе сурка во время зимнего сна и летнего бодрствования.

Искусственно вызванная остановка развития интерстициальной ткани в молодом возрасте сопровождается остановкой развития и сперматогенного эпителия. Перерезка всего семенного канатика у кроликов в первые два месяца жизни ведет к атрофии одновременно обеих тканей — и эпителиальной, и интерстициальной. Канальцы узки, сперматогенеза в них нет. Интерстициальные клетки малочисленны. Они не проявляют морфологических признаков секреции, в них нет липоидных включений, в них много пигмента. Таким образом, получается впечатление, что развитие интерстициальной ткани, ее секреторная деятельность и сперматогенез — сопряженные процессы.

Однако, вопрос далеко не решается так просто. В ряде случаев, при различных условиях, слишком разнообразных и многочисленных, чтобы можно было признать их случайными, развитие интерстициальной и сперматогенной тканей идет как будто независимо друг от друга. У человека в период роста количественное соотношение между эпителиальной и интерстициальной тканями несколько раз меняется. Зачаток половой железы дифференцируется на третьем месяце эмбриональной жизни. До шестого месяца рост идет преимущественно за счет клеток интерстициальной ткани. Но от шестого месяца до рождения быстро растет и количественно берет перевес канальцевая часть железы. В этом периоде развития клетки интерстициальной ткани немногочисленны. Они имеют вид вытянутых, похожих на клетки опорной соединительной ткани. Наибольшего развития интерстициальная часть половой железы достигает у мальчиков в возрасте, предшествующем половому созреванию. После завершения полового созревания интерстициальные клетки опять немногочисленные, несмотря на сохранение половой активности. Но немногочисленные оставшиеся интерстициальные клетки сохраняют вид и характер клеток сецернирующих. Судьба интерстициальной ткани в старости непостоянна. В ряде случаев количество ее уменьшается, клетки атрофируются. Но нередко случаи особенного разрастания интерстициальной ткани в половой железе старого человека, попутно с атрофией и запустеванием канальцев.

У новорожденного жеребенка половая железа весит 25—38 г. В течение первых месяцев жизни вес ее уменьшается до 7—8 г. В этом периоде сперматогенный эпителий уже хорошо развит. Канальцы плотно прилегают один к другому, т. е. межуточной ткани между ними очень мало. К 11-му месяцу жизни жеребенка вес половой железы достигает 30—40 г. Это увеличение осуществляется, главным образом, за счет разрастания интерстициальной ткани. К 15-му месяцу жизни наблюдается быстрый прирост веса половой железы, достигающего 100—150 г, тогда как полный сперматогенез с образованием готовых для оплодотворения сперматозоидов наступает только к концу 4-го года жизни лошади (Bouin, Ancel).

Это несоответствие состояния интерстициальной ткани с состоянием ткани эпителиальной, с периодами сперматогенеза наблюдается и у некоторых животных с циклической половой функцией. У летучих мышей сперматогенез идет наиболее интенсивно летом. Интерстициальная ткань при этом редуцирована до трудно обнаруживаемых остатков. Наоборот, осенью, зимой и весной, когда сперматогенез затихает, межуточная ткань в половой железе летучей мыши значительно разрастается (Courrier). У крота период половой активности начинается ранней весной—в марте—и заканчивается в апреле. Наряду с увеличением канальцевой части половой железы с энергичным размножением эпителия и быстрым созреванием сперматозоидов, интерстициальная ткань в разгар цикла редуцируется настолько, что в междубулярных пространствах обнаруживаются лишь единичные железистые клетки. По завершении полового цикла интерстициальная ткань в половой железе крота разрастается. В том периоде, когда сперматогенеза нет, интерстициальная ткань достигает высшего развития и заполняет своей массой значительную часть половой железы. Осенью, когда постепенно начинает восстанавливаться эпителиальная ткань, интерстициальная ткань претерпевает инволюцию с тем, чтобы редуцироваться до минимума к новому периоду половой активности.

Эта самостоятельная и противоположная по направлению цикличность в состоянии двух тканей половой железы не допускает возможности связывать периоды особенного развития интерстициальной ткани с процессами, предшествующими периоду энергичного сперматогенеза. Некоторую последовательность в циклах развития двух тканей половой железы можно проследить у человека, где рост эпителия следует за ростом интерстициальной ткани. Но в половых железах многих животных, например, кроликов, этой последовательности и этой зависимости нет. Так же, как у крота, не совпадают периоды развития интерстициальной ткани с периодами развития гер-

минативного эпителия у фазана (Pezard), у *gana esculenta* (Cham-
ру). Наиболее энергично сперматогенез у *gana esculenta* идет
в июле. Интерстициальная ткань в этом месяце наиболее
редуцирована. В сентябре и октябре, когда сперматогенез
прекращается, интерстициальная ткань приходит в состояние
максимального развития.

Количественное соотношение интерстициальной и эпители-
альной тканей половой железы изменяется при многих пато-
логических состояниях: в железах крипторхичных, в железах,
измененных вследствие непроходимости семявыносящего про-
тока и вследствие некоторых заболеваний, в железах, изме-
ненных в результате рентгенизации.

Патологоанатомическое исследование крипторхических по-
ловых желез у человека показывает всегда большую или
меньшую степень недоразвития эпителиальной ткани. В слу-
чаях глубокой атрофии в канальцах совсем не остается
сперматогенной ткани. Канальцевая ткань ограничивается
клетками Sertoli. В таких случаях вся масса паренхимы же-
лезы состоит почти только из интерстициальной ткани. Лишь
в редких случаях крипторхизма вся половая железа, за счет
и герминативной, и интерстициальной тканей, подвергается
полной атрофии и полному склерозированию (Felizat, Branca).
Крипторхичные животные бесплодны, как это давно известно
животноводам. Bouin и Ancel у трех крипторхичных свиней обна-
ружили половые железы в первом стадии эмбрионального раз-
вития лишенными сперматогенного эпителия и клеток Ser-
toli, но обладающими хорошо развитой интерстициальной
тканью.

В мужской половой железе, подвергшейся умеренной рент-
генизации, страдает прежде всего герминативная часть. В
этих случаях количество межуточной ткани увеличивается не
только относительно, т. е. не только интерстициальная ткань
сохраняется в неприкосновенности, но еще и увеличивается
абсолютно, подвергается гиперплазии (Simmonds). В половой
железе, irradiрованной лучами Рентгена, можно последо-
вательно наблюдать все фазы дегенерации сперматогенного
эпителия с последующим его восстановлением. Интерстици-
альная ткань при этом увеличивается в массе, что обуслов-
ливается размножением ее клеток. Железа становится похо-
жей на железу эмбриона. Но в тех случаях, где рентгениза-
ция производилась с достаточной осторожностью, где изме-
нения, вызванные облучением, носят характер обратимый, по
мере восстановления сперматогенеза наступает обратное раз-
витие интерстициальной ткани (Kyrle).

Герминативная ткань мужской половой железы вообще
весьма чувствительна к различным вредным воздействиям.

Дегенеративные процессы в ней наступают при многих отравлениях и общих заражениях. У человека дегенеративные изменения в половой железе сопровождают многие инфекционные заболевания, особенно заболевания хронические. Особенно восприимчива к токсическим воздействиям половая железа в период роста. Дегенеративные изменения в сперматогенном эпителии с разрушением и десквамацией отдельных клеток, с прекращением сперматогенеза сопровождаются разрастанием межуточной ткани (Kyrle). Преобладание интерстициальной ткани над эпителиальной характеризует половую железу, поврежденную вследствие хронического отравления алкоголем, витаминного голодания, перевязки семявыносящего протока. Конечно, все вредные воздействия, приводящие в состояние дегенерации и атрофии сперматогенный эпителий, при увеличении длительности и интенсивности воздействия могут, в конце концов, привести в состояние атрофии и дегенерации и межуточную ткань, т. е. могут вызвать гибель всей железы целиком. Но в условиях воздействия умеренного напряжения, в тех случаях, где разрушается эпителиальная часть половой железы и где останавливается сперматогенез, интерстициальная ткань оказывается, наоборот, в состоянии активной пролиферации.

Boüin и Ancel считают интерстициальную ткань самостоятельным железистым аппаратом, не зависящим в своем развитии и в своей функции от сперматогенного эпителия. Складчатость ядра, увеличивающая поверхность контакта ядра с протоплазмой, двойные ядрышки, периодические изменения в протоплазме в виде накопления и выделения секрета позволяют смотреть на интерстициальную ткань как на железистое образование. В пользу независимости интерстициальной ткани мужской половой железы от эпителия Boüin и Ancel приводят следующие аргументы:

1. Полное развитие интерстициальной ткани в эмбриональном периоде, когда сперматогенный эпителий находится в зародышевом состоянии, т. е. онтогенетическая независимость двух элементов половой железы.

2. Топографическая связь интерстициальной ткани скорее с сосудами, чем с канальцами, что особенно отчетливо заметно в половой железе у человека.

3. Более ранняя старческая атрофия канальцев при полной сохранности интерстициальной ткани.

4. Атрофия только сперматогенного эпителия при крипторхических состояниях, даже при полной сохранности интерстициальной ткани, т. е. отсутствие сперматогенеза при нормальном состоянии интерстициальной ткани в крипторхической половой железе.

5. Сохранение интерстициальной ткани при гибели сперматогенной ткани после перевязки семявыносящего протока.

6. Атрофия сперматогенного эпителия после введения в придаток раствора азотнокислого серебра или хлористого цинка и интактность в этих условиях интерстициальной ткани у животных.

7. Атрофия сперматогенного эпителия и интактность интерстициальной ткани при туберкулезном заражении придатка у человека.

Таким образом, данные о количественных взаимоотношениях двух тканей—эпителиальной и интерстициальной—не дают точных указаний места выработки полового гормона. Многочисленные гистологические исследования половой железы на различных этапах ее развития, в различные периоды ее функции, при различных физиологических и патологических состояниях свидетельствуют о том, что межуточная ткань имеет свои ритмы в развитии и функции и что она более резистентна, чем ткань герминативная. Но эти данные не дают достаточных указаний на то, является ли эта ткань с ее возможной трофической и секреторной функцией обязательным условием для начала, поддержания, правильного развития сперматогенеза и для восстановления сперматогенеза, приостановленного вследствие физиологической паузы или вследствие патологических воздействий.

Второй путь для решения вопроса об источнике мужского полового гормона—значение герминативной и интерстициальной тканей для развития и сохранения вторичных половых признаков. Появляются ли вторичные половые признаки при отсутствии или неразвитии эпителиального компонента мужской половой железы и сохраняются ли они при дегенерации и разрушении эпителия, при прекращении сперматогенеза? К сожалению, неизвестны такие условия, и недоступны экспериментальному воспроизведению такие состояния, где сохранилась бы в нормальном и активном состоянии герминативная часть и где была бы полностью выключена межуточная часть. Упомянутые раньше циклические изменения в интерстициальной ткани половой железы связаны с большей или меньшей редукцией, но с неполным выключением интерстициальной ткани. Поскольку наблюдения показывают, что полная атрофия герминативных клеток не препятствует развитию вторичных половых признаков, не развивающихся при кастрации, можно думать, что развитие этих признаков зависит от внутренней секреции клеток интерстициальной ткани.

В процессе индивидуального роста межуточная ткань дифференцируется значительно раньше, чем определяются вторичные половые признаки. Pende считает, что у мальчиков „она

гистологически
в том возрасте
мужских пр
трисомии
зародыша"
слов: эмбриона
жизни, весьма д
ки. Таким обра
терстициальн
тия вторичных
Атрофическое
таминозных
пузырьков и prostate
ткани характеризует
смотря на сохране
Описывая данные
Кудряшов написал:
связана с элементар
циальной тканью",
reticularis не разви
tis при этом обнару
нутая интерстициаль
тушков хлористый
этого вторичные по
нием,—когда начина
лия (Михайловский).
Возможно ли разви
участия герминативн
уже упомянутые дан
выми железами, кри
рентгенизации, пере
ствие токсических воз
У крипторхических
несмотря на то, что сп
сохраняются вторичны
ые органы, достаточн
сохраняет половой ин
рамент. Если крипт
нормальной железы
ление после нормальн
явление гормонально
орхизме у свиней. У
зи подвергаются и
только сперматогени
циальной ткани. Чем

претерпевает кризис гиперактивности к 6—7 годам“, т. е. в том возрасте, когда у здорового ребенка еще нет вторичных мужских признаков. „В периоде, предшествующем зрелости, происходит вспышка активной пролиферации клеток Leydig'a, которые имеют тот же вид сецернирующего эпителия, как и у зародыша“ (Pende). Эта цитата приведена ради ее последних слов: элементы, сецернирующие у зародыша, т. е. в период жизни, весьма далекий от соматической половой дифференцировки. Таким образом, секреторная активность тестикулярной интерстициальной ткани не влечет за собою обязательно развития вторичных половых признаков.

Атрофическое состояние канальцевого эпителия у Е-авитаминозных животных сопровождается атрофией семенных пузырьков и *prostatae*. Таким образом, гибель сперматогенной ткани характеризуется гормональной недостаточностью, несмотря на сохранение интерстициальной ткани интактной. Описывая данные исследования Е-авитаминозных животных, Кудряшов написал: „Продукция мужского полового гормона связана с элементами семенного канальца, а не с интерстициальной тканью“. После рентгенизации у рыбки *lebistes reticularis* не развиваются вторичные половые признаки. В *testis* при этом обнаруживаются разрушенный эпителий и нетронутая интерстициальная ткань (Самохвалова). У молодых петушков хлористый барий вызывает склероз *testis*. После этого вторичные половые признаки развиваются с запозданием, — когда начинается регенерация сперматогенного эпителия (Михайловский).

Возможно ли развитие вторичных половых признаков без участия герминативного эпителия? Ответ на этот вопрос дают уже упомянутые данные и наблюдения над субъектами с половыми железами, крипторхическими и измененными вследствие рентгенизации, перевязки семявыносящего протока или вследствие токсических воздействий на половую железу.

У крипторхических жеребцов, несмотря на их бесплодие, несмотря на то, что сперматогенная ткань резко атрофирована, сохраняются вторичные половые признаки. Наружные половые органы, добавочные железы вполне развиты. Животное сохраняет половой инстинкт и свойственный ему полу темперамент. Если крипторхизм односторонен, то удаление второй нормальной железы не вызывает явлений кастрации. Но удаление после нормальной железы и крипторхической вызывает явление гормонального выпадения. Интересны данные о крипторхизме у свиней. У этих животных крипторхические железы подвергаются в различной степени атрофии за счет не только сперматогенного эпителия, но и за счет интерстициальной ткани. Чем больше сохраняется интерстициальной

ткани в половой железе без атрофии, тем выраженнее сексуальный характер развития свиньи, тем ближе к норме развитие половой системы и вторичных половых признаков. И наоборот, чем сильнее захвачена атрофией межуточная ткань половой железы, тем ближе по всему своему состоянию крипторхическое животное к животному кастрированному (Bouin, Ancel). У человека крипторхизм редко сопровождается явлениями выпадения полового гормона, т. е. ожирением, евнухондизмом, соматическим и психическим инфантилизмом, отсутствием вторичных половых признаков. Если явления гормонального выпадения наблюдаются, крипторхичная половая железа оказывается склерозированной, гиалинизированной, лишенной не только сперматогенной ткани, но почти полностью лишенной и ткани интерстициальной (Felizet, Branca).

Перевязка семявыносящего протока вызывает в половой железе изменения, похожие на изменения при крипторхизме. Операция не вызывает явлений характерных для кастрации, не вызывает явления гормонального выпадения.

Рентгенизация железы до полной атрофии герминативного эпителия, до такого состояния, когда в канальцах сохраняются только клетки Sertoli, не отражается ни на вторичных половых признаках, ни на половом инстинкте. У человека заболевания придатка, как опухоли, воспаления, ведущие к запускованию семявыносящего протока и к атрофии сперматогенного эпителия, не нарушают соматических и психических черт мужественности. Вторичные половые признаки сохраняются у птиц после искусственной остановки сперматогенеза иррадиацией x-лучами (Benoit). Кастрация летучих мышей в том периоде, когда сперматогенеза нет, когда главная масса половой железы состоит из интерстициальной ткани, вызывает быстро развивающиеся явления гормонального выпадения (Courrier). У лягушек (Aron) и у рыб (Courrier) наиболее яркое развитие вторичных мужских половых черт соответствует периоду максимального развития интерстициальной ткани. Эти черты мужественности стираются в период энергичного сперматогенеза, связанный с редукцией интерстициальной ткани. Стерилизация свинок x-иррадиацией не препятствует при условии сохранения интерстициальной ткани развитию вторичных половых признаков (Bouin, Ancel). Трансплантированная половая железа обеспечивает поддержание вторичных половых признаков у кастрированных животных, несмотря на быструю гибель эпителиальных клеток, до тех пор, пока не подвергнется полной резорбции интерстициальная ткань трансплантата (Stieve).

Мужская половая железа, пересаженная самкам, оказывает

маскулинизирующее влияние, несмотря на отсутствие сперматогенеза, до тех пор, пока в трансплантате персистируют интерстициальные клетки (Steinach). Таким образом, развитие, сохранение и реставрация вторичных мужских половых признаков возможны без участия сперматогенной ткани половой железы. Эти данные заставляют признать интерстициальную ткань местом выработки мужского полового гормона.

Другая теория приписывает выработку полового гормона самим половым клеткам. У низших животных вторичные половые признаки могут быть вполне выраженными при немногих, лишь единичных элементах интерстициальной ткани в половой железе. Однако, именно эти немногие и единичные клетки интерстициальной ткани могут быть источниками внутренней секреции. Эта теория подчеркивает, что у млекопитающих периоды наиболее интенсивного развития вторичных половых признаков нередко во времени совпадают с периодами наиболее интенсивного сперматогенеза, что особенно отчетливо выражено у животных с периодической течкой (Stieve).

Мужской половой гормон содержится, конечно, в мужской половой железе. Однако, при попытках выделения его оказалось, что железа представляет собою невыгодный материал, дающий плохой выход гормона. Например, Frattini и Maino из 300 кг тестикулярной ткани получили всего 250 мг гормонального препарата в кристаллическом виде. Препарат этот, несмотря на кристаллическую форму, оказался мало активным. Одна единица его при испытании на рост гребня кастрированного петуха соответствовала 2 мг. Мужской половой гормон оказался постоянным компонентом мочи. Butenandt из 25000 л мочи выделил 15 мг высоко активного гормонального вещества, 1 мг которого соответствовал 10000000 единиц. Выделение гормона начинается задолго до полового созревания. У мальчика содержание гормона составляет 15 единиц, у взрослого мужчины количество гормона колеблется от 15 до 170 единиц в литре мочи. В противоположность выделению гормона у женщин, у мужчин цикличности в количестве гормона в моче не заметно. Выделение гормона ограничивается к старости, но еще продолжается после минования периода половой активности (Dingemans, Bohrhardt, Laqueur). Андростерон, выделяемый из мочи здорового человека, восстанавливает вторичные половые признаки у кастрированных петухов — половой инстинкт, драчливость, петушиное пение (Gley).

Как было упомянуто раньше, вещества, обладающие эстрогенной способностью, чрезвычайно многочисленны и разно-

образны по своей химической структуре. В этом отношении эстральная реакция не специфична. Она наступает не только под действием определенного вещества, которое можно было бы признать специфическим, дифференцированным женским половым гормоном, но под действием группы веществ, хотя и химически близких, но не идентичных. Поэтому понятно, что, кроме женской половой железы с ее несомненно гормональной функцией, эстрогенные вещества обнаруживаются и в других тканях организма, даже в организме растений, даже в мертвой природе.

Половой гормон, вероятно, имеет длинную филогенетическую историю. Эстрогены обнаружены у иглокожих, раков, голотурий. Из яичника морских беспозвоночных, *lyttrhinus variegatus*, *echinomeria*, *strichopus mobii*, *panulirus argus* экстрагируется вещество, вызывающее разрастание вагинального эпителия у взрослой кастрированной мыши. В других тканях этих морских беспозвоночных такого вещества нет (Donahue).

Эстрогенное свойство присуще некоторым веществам небиологического происхождения. Например, из 1 кг асфальта извлекается эстрогенно активное вещество в количестве 10000 мышинных единиц. Фолликулин в кристаллическом виде был выделен из пальмового ореха (Butenandt). Эстрогенен ауксин — гормон растительного происхождения, определяющий фототропизм у растений. Тот же ауксин оказался компонентом человеческой мочи. Ауксин химически близок к группе фолликулина. Он представляет собою диоксикетон, общего состава $C_{18}H_{30}O_4$. Эстральную реакцию вызывает введение кастрированным мышам липоидной вытяжки туберкулезных бактерий. Из 1 кг бактерий извлекаются 250 мышинных единиц эстрогенного вещества (Pederson-Bjergaard). Парентеральное введение растительных липоидов приводит животное в состояние oestrus, длящееся по несколько недель (Loewe, Lange, Spohr). Эстрогенное вещество, подобное эмменину Marrian'a, было найдено в плаценте (Collip). Жирорастворители из 1 кг человеческой плаценты извлекают 500—700 крысиных единиц женского полового гормона. Эстрогенное вещество постоянно присутствует в моче не только женских, но и мужских особей.

В крови женских особей гормон циркулирует в количестве 50—200 единиц в литре. Количество его меняется в зависимости от отдельных периодов полового цикла. При беременности содержание фолликулина в крови соответствует 5,6—7,6% от содержания его в моче (Kemp, Bjergaard). Между форменными элементами и плазмой фолликулин, циркулирующий в крови, распределяется равномерно. Эстрогенное вещество обнаруживается в крови животных: крыс, кроликов, свинок, кур. Особенно много эстрогенного вещества у больных овариальными опухолями, у которых фолликулин в крови обна-

руживается и биологической пробой, т. е. действием на кастрированных животных, и спектральным анализом (Imbert, Mesinger, Rontoux).

Эстрогенное вещество присутствует в экссудате, собирающемся в перевязанных и зашитых трубах у крольчихи. Интересно, с точки зрения специфичности, или вернее именно отсутствия специфичности „овариального гормона“, то, что в экссудате, вызванном аналогичным способом у кастрированных крольчих, тоже содержится эстрогенное вещество, хотя в меньшем количестве, чем у крольчих нормальных (Vignes, Robey). Это образование в организме высших животных полового гормона в отсутствии половых желез, как оно ни кажется парадоксальным, не является случайным наблюдением. Так, спиртовой экстракт крови женщин вызывает полный эстральный цикл у крысы. Такого влияние крови, взятой не только у здоровой женщины в период половой активности, но и взятой у женщин кастрированных и у женщин в периоде угасания половой функции (Schlossberg, Dueruty). Фолликулин выделяется мочой кастрированных женщин в количестве 20—200 единиц в литре (Laroche, Simonnet, Huert). Рентгенизация кастрированных крыс вызывает у них, несмотря на отсутствие яичников, эстральные изменения во влагалище (Parres).

Эстрогенный гормон содержится в моче мужских особей. Например, из мочи жеребца в большом количестве и почти в чистом виде изолируется теелин. Вопреки представлению об антагонизме мужского и женского половых гормонов, женский половой гормон оказывается в мужской железе (Fellner), как и мужской половой гормон — в желтом теле (Steinach), в яичнике и в плаценте (Fellner). В моче беременных женщин мужского полового гормона даже больше, чем женского гормона. Эстрогенные вещества экстрагируются и из мужской крови.

Эстрогенное вещество содержится в так называемой „сексуальной коже“ обезьян и в экссудате этой кожи (Fischer, Krohn, Zuckermann). Эстрогенное вещество обнаруживается в печени, в надпочечнике, в гипофизе. Оно выделяется молоком, молозивом, желчью, кишечными соками. С испражнениями во время беременности выводятся 3000—7000 мышиных единиц полового гормона (Kemp, Pederson-Bjergaard).

Содержание эстрогена в самом яичнике сравнительно невелико: от 100 (Allen, Meyer) до 450 (Thayler, Doisy) крысиных единиц в 1 кг целой яичниковой ткани. В яичнике гормон концентрируется главным образом в фолликулярной жидкости, где содержание его колеблется от 933 (Thayler, Doisy) до 1000 (Ralls, Jordan) крысиных единиц в литре. Содержание гормона в остальных тканях яичника, за исключением фолликулярной

жидкости: 65 крысиных единиц в 1 кг (D'Amour, Gustavson), 168 (Thayler, Doisy), 276 (Groetseman, Marlow), 300 (Scaley, Marlow). Количества эти очень невелики, если сравнить их с эстрогенной силой кристаллических гормонов. Так 1 мг эстрогена соответствует 8000 крысиным единицам (Doisy, Butenandt), 1 мг эстриола—1000 (Doisy, Butenandt), 1 мг эстрадиола—40000 (MacCorquodale, Thayler, Doisy) или 100000 (Andrew, Fenger). На основании цитированных данных, может получиться впечатление об убиквитарности и полной неспецифичности женского полового гормона. Однако, еще остается вопрос, можно ли отождествлять понятие о женском половом гормоне с понятием об эстрогенных веществах. Но присуща ли эстрогенность только женскому половому гормону или веществу, химически к гормону очень близкому,—остается неизвестным. Было бы весьма интересно проследить влияние вышеуказанных эстрогенных веществ не только на oestrus, но и на другие симптомы выпадения гормональной функции яичника—на рост, на обмен веществ, на психику и половой инстинкт. Активное вещество, влияющее гормонально на половую систему, конечно, содержится в яичнике. Старые данные указывают на гипертрофию вторичных половых органов у инфантильных животных под влиянием введения им фолликулярной жидкости (Iscovesco 1912). Овариальная жидкость вызывает явление преждевременного полового созревания у инфантильных животных, несмотря на то, что собственный яичник этих животных остается в инфантильном состоянии (Aschner 1913, Rosenboom, Frank 1915). Вытяжка яичника вызывает явления течки у кастрированных самок (Allen, Doisy). Липоидная вытяжка свиного яичника вызывает гипертрофию матки у девственной крольчихи до 6-кратного размера (Iscovesco).

Китовый яичник, вес которого у отдельных животных колеблется от 400 г до 20000 г, содержит до 1450 единиц фолликулина в 1 кг—столько же, сколько яичник свиньи (Doht).

В яичнике возможны следующие источники внутреннего секрета: фолликулярный эпителий, желтое тело и интерстициальные клетки. Желтое тело и интерстициальная ткань генетически родственны, так как лютеиновые клетки интерстициальной ткани, по всей вероятности, происходят из клеток внутренней оболочки фолликула, атрезированного до наступления полного созревания. В яичнике женщины с его слабо развитой интерстициальной тканью аналогами интерстициальных клеток являются текалютеиновые клетки атрофических фолликулов.

Взгляд на желтое тело как на железу без выводного протока был впервые высказан в 1898 году (Rénaut), когда желтому

телу было приписано гормональное влияние, задерживающее овуляцию и обеспечивающее сохранение беременности. В дальнейшем этот взгляд был подтвержден рядом наблюдений и опытов. Интерстициальная ткань яичника и ее гомологи подвержены определенным и закономерным изменениям в различные периоды жизни и полового цикла. У тех грызунов, у которых функция яичника характеризуется отсутствием периодичности, интерстициальная ткань развивается до наступления половой зрелости. Но наибольшего развития она достигает с наступлением полового созревания, с наступлением периодов течки и беременности. Если у крольчихи долгое время нет овуляции и беременности, интерстициальная ткань в значительной мере деградирует. У зимнеспящих — у летучих мышей, сурков — интерстициальная ткань редуцируется, уступая место эпителиальным образованиям во время зимнего сна, и снова разрастается после пробуждения.

Особенно заметно интерстициальная ткань яичника разрастается во время беременности. Это объясняется множественной атрезией незрелых фолликулов во время беременности, за счет которых образуются лютеиновые клетки. У человека интерстициальная ткань дифференцируется, начиная с 5-го месяца эмбриональной жизни (Aschner). Максимальное развитие ее приходится на зрелый возраст. Количество лютеиновых клеток в яичнике женщины заметно увеличивается в пременструальном периоде и во время беременности нормальной и патологической, т. е. во время состояний, связанных с множественной атрезией незрелых фолликулов. Значительным разрастанием интерстициальных клеток сопровождается микрокистозное перерождение яичника. С наступлением старости, в климактерическом периоде интерстициальная ткань подвергается физиологической атрофии, так что после климактерия в яичнике удается обнаружить лишь остатки лютеиновой ткани.

Вторая гормонопоэтическая ткань яичника — фолликул, определяющий своим физиологическим ритмом состояние вторичных половых признаков и состояние половой системы у женских особей. Фолликулин — продукт клеток зернистого слоя — собирается в полости фолликула по мере образования этой полости. Раньше считалось, что в кортикальном слое яичника, т. е. в зародышевом эпителии, в примордиальных фолликулах полового гормона нет. Пересадка кусочков коркового слоя яичника человека и животного явлений течки не вызывает, если для пересадки берется кусочек в 2—6 мм в диаметре. Однако, пересадка нескольких незрелых фолликулов едино временно делает реакцию положительной. Таким образом, дело заключается не в отсутствии гормона в стенке незрелого фолликула, а в присутствии его только в малом количестве.

В зрелых фолликулах, готовых к разрыву, у человека и у животного гормон всегда есть как и в самой ткани, так и в фолликулярной жидкости. В первом периоде роста фолликула, пока полость в нем невелика, когда в ней содержится не больше $0,5 \text{ см}^3$ жидкости, гормон в этой жидкости не обнаруживается. Но когда количество фолликулярной жидкости достигает $1,0 \text{ см}^3$ и превышает $1,0 \text{ см}^3$, введение такой жидкости, как правило, вызывает у животного эстральную реакцию (Allen, Doisy). Желтое тело в яичнике женщины содержит половой гормон в значительном количестве. Желтое тело в яичнике коровы от полового гормона свободно или содержит его в следах. Но и у женщины гормон из желтого тела, обратно развивающегося, исчезает почти без остатка. Особенно много фолликулина у женщин в желтом теле беременности.

Из 1 кг желтого тела кита извлекаются 40 мг прогестерона (Romskow).

Сама яйцевая клетка в выработке полового гормона не участвует. Уничтожение яйцевой клетки рентгенизацией не изменяет течения сексуальных циклов и не прекращает явлений течки (Schubert). Гормональная функция яичника и созревание яйцевой клетки—процессы независимые. Но оплодотворенное яйцо становится источником гормонального воздействия для яичника, обуславливая созревание фолликулов, атрезию многих незрелых фолликулов, персистенцию желтого тела, образование коллоидных капель в лютеиновых клетках.

Вопрос об участии внутренней оболочки фолликула в выработке фолликулина остается спорным. Большинство данных, в противоположность мнению Steinach'a и Clauberg'a о выработке фолликулина и эпителиальными и межуточными клетками, свидетельствует о том, что межуточная ткань эпителиальную в ее гормональной деятельности не замещает. Осторожная рентгенизация яичника вызывает перерождение и гибель эпителиального аппарата. Межуточная ткань при этом в яичнике доминирует. Несмотря на это, наступают явления гормонального выпадения, как после кастрации: атрофия матки, влагалища, труб, молочных желез (Bouin, Ancel, Houssay, Vallart). Пересадка яичника предотвращает атрофию половой системы, но только при том условии, что в трансплантате сохраняется фолликулярная ткань. Но явления кастрации, после пересадки яичника наступают и сохраняются, если в трансплантате эпителиальная ткань погибает, несмотря на то, что желтое тело и интерстициальная ткань в трансплантате сохраняются (Vucura). У амфибий явления гормонального выпадения после кастрации не наступают, если животному

пересаживается часть яичника, содержащая герминативную ткань. Присутствие межуточной ткани для предотвращения явлений кастрации в этих условиях не обязательно (Harms).

Кастрация

Экстирпация различных эндокринных желез—почти исключительно дело экспериментальной лаборатории. В редких случаях к экстирпации желез внутренней секреции прибегает клиника. В этом отношении половая железа, особенно мужская половая железа, занимает особое положение, так как кастрация довольно широко применяется в практике. В животноводстве кастрация применяется, чтобы придать животному спокойный, терпеливый и выносливый характер. Например, кастрация коней и быков превращает их в смиренных, покорных и очень работоспособных животных. Кастрация хотов отучает их убежать из дома в поисках приключений. Кастрированные животные, особенно свиньи, легче, чем нормальные поддаются откармливанию. Люди подвергались кастрации из религиозных фантазий. В старой России существовало, в Румынии и сейчас существует целое общество, считающее, что лишение половых желез для мужчин и для женщин есть гарантия спасения души и вечного блаженства после смерти. На Востоке кастрации подвергались люди, которым поручался надсмотр над гаремными женщинами. В некоторых странах кастрация практиковалась как средство получить покорных и выносливых слуг, иногда—как наказание за изнасилование. Иногда кастрация у людей, особенно часто у женщин, производится с лечебной целью при некоторых заболеваниях половых желез.

Ввиду того, что половые железы с их внутренним секретом являются фактором, регулирующим рост и дифференцировку, особенно рост и дифференцировку половой системы и добавочных органов, понятно, что эффект кастрации получается различный в зависимости от того, в каком возрасте и на каком этапе развития всего организма и особенно половой системы животное подверглось удалению половых желез. Частичная кастрация обычно никаких явлений гормонального выпадения не вызывает, так как даже небольшой остаток половой железы—1:140 или 1:300 часть ее первоначальной массы (Lipschütz)—обеспечивает организм половым гормоном и предотвращает развитие явлений гормонального выпадения.

Ранняя кастрация, удаление половых желез до полового созревания в одинаковой мере у мужских и у женских особей нарушает рост скелета и сглаживает разницу в конфигурации

скелета мужского и женского. У людей, кастрированных в детстве или юности, позже, чем в норме, заканчивается рост костей в длину, благодаря задержке окостенения эпифизарных хрящей и благодаря задержке закрытия эпифизарных швов. Рост в длину останавливается в возрасте старше 25 лет. Поэтому кастрированные в раннем возрасте обычно высоки ростом, преимущественно за счет изменений длины ног. Однако, это не гиганты и не акромегалы. Это просто люди высокие, выше среднего роста. Характерно при этом то, что, несмотря на избыточный рост в длину, скелет сохраняет детскую конфигурацию с недоразвитой затылочной костью, с узким плечевым поясом, с инфантильным характером тазовых костей. Те же особенности характеризуют развитие скелета у рано кастрированных животных. Затянутый период роста трубчатых костей при недостаточном развитии тазового и плечевого поясов и черепных костей придают рано кастрированному животному вид вытянутый, удлинённый, как бы астенический. Благодаря недостаточному развитию мускулатуры и связочного аппарата, рано кастрированные субъекты проявляют склонность к искривлению позвоночника и к птозу. Кастрация взрослого человека или животного, когда оссификация и формирование скелета закончены, изменений роста уже не вызывает. Также не вызывает поздняя кастрация изменений конфигурации скелета и не придает ему инфантильности.

Изменения роста, нарушение нормального развития и дифференцировки, кроме скелета, в условиях ранней кастрации сильнее всего сказывается на половой системе. Развитие половой системы—семенных пузырьков, простатической железы, препуциальных желез и penis у мужских особей, матки, труб, влагалища, препуциальных желез и клитора у женских особей—останавливается на том этапе, когда была произведена кастрация. С течением времени и частичная дифференцировка половой системы у кастрированного животного теряется. Вторичные половые органы подвергаются атрофии. В условиях поздней кастрации, в том возрасте, когда половая система достигла определенной дифференцировки, свойственной данному полу и возрасту, выключение гормональной деятельности половых желез ведет к обратному развитию, к атрофии, к склерозированию вторичных половых органов.

Ранняя кастрация препятствует развитию вторичных половых признаков. У мужчин отсутствует рост волос на лице и на теле. Гортань сохраняет малый размер и мягкость детской гортани. Поэтому голос у рано кастрированных мужчин остается высоким, горловым, лишенным обертонов—„голос певчего из ватиканского хора“. Кожа сохраняет детский характер кожи, богатой водой и жиром, с слабым кератиновым

слоем и слабым ростом волос. Волосы на голове остаются тонкими и мягкими, как у ребенка. Подкожная клетчатка тоже сохраняет характер, свойственный подкожной клетчатке ребенка, с склонностью к накоплению жира, с небольшим количеством волокнистой грубой соединительной ткани. У женщин, кастрированных в раннем возрасте, кроме указанных изменений, не развиваются грудные железы. Период затянувшегося инфантилизма у рано кастрированных людей сменяется состоянием преждевременного старческого увядания, черты которого постепенно наслаиваются на организм с детским *habitus*'ом. У рано кастрированных людей нет того длинного периода соматической и психической зрелости и полной дифференцированности, который у здорового человека сменяет юношеское состояние и на десятки лет предшествует старческому увяданию.

Так же, как и у человека, ранняя кастрация препятствует развитию половой системы и вторичных половых признаков у животных. У птиц сохраняется оперение птенцов. У петуха не растут длинные и загнутые хвостовые перья, не развиваются гребень и борода. Рано кастрированный петушок не научается петь. У самца лягушки, у которого период половой активности сопровождается гипертрофией мышц предплечья и образованием специальной мозоли на большом пальце, после кастрации не бывает ни мышечной гипертрофии, ни образования мозоли. У оленей, у овец, у баранов рога или совсем не растут или вырастают в виде коротеньких рожек, как у молодых ягнят.

Кастрация беременных животных в большинстве случаев вызывает аборт, что зависит от исключения гормональной функции желтого тела (Hammond, Aldell, Knaus). Присутствие желтого тела с его гормональной активностью обеспечивает пролиферацию эндометрия и фиксацию в слизистой оболочке матки оплодотворенной яйцевой клетки. Абортирующий эффект кастрации является результатом удаления не всего яичника в целом, но именно выпадением влияния желтого тела. Выжигание желтого тела у беременных животных при сохранении всего яичника так же вызывает аборт, как и полная кастрация (Klein). Для того, чтобы значение желтого тела для поддержания беременности было бы бесспорным, необходимо было доказательство в виде возможности замещения выжженного желтого тела его гормоном. Первые попытки такого замещения были неудачны. Однако, в дальнейшем удалось сохранить и довести до благополучного конца беременность у животных, кастрированных во время беременности. Удалось это введением гормональных препаратов желтого тела (Courrier, Kehl).

Попытки заместительной терапии кастрации

Гормонизация кастрированных мужских особей мужским половым гормоном. Атрофия половой системы, вызванная удалением мужской половой железы, с большим или меньшим успехом ликвидируется введением гормональных препаратов. Различные гормональные препараты, различные представители группы андростерона обладают неодинаковой активностью. С другой стороны, атрофическое состояние в отдельных половых органах с различным успехом поддается гормональному воздействию отдельных препаратов. В случаях давней кастрации, когда атрофия половой системы отчетливо выражена, восстановить ее до вполне нормального состояния андростероном не удастся. Несмотря на введение андростерона и его диола, семенные пузырьки, простатическая железа у грызунов, кастрированных задолго до гормонизации, остаются атрофическими. Но если гормонизацию предпринять в ближайшее время после кастрации, семенные пузырьки и предстательная железа сохраняются без атрофии (Callow, Deansley). Андростерон в больших дозах способствует реставрации препуциальных желез и простатической железы, но он оказывается бессильным против посткастрационной атрофии семенных пузырьков и penis. Диол андростерона оказывается более активным. Он предотвращает развитие атрофии во всей половой системе и восстанавливает уже атрофированную половую систему до нормального размера (Korenchevsky, Dennison, Simpson), если только между кастрацией и гормонизацией прошло не слишком много времени. Под влиянием тестостерона слизистая оболочка в атрофированных семенных пузырьках разрастается значительно. В ближайшее время после введения тестостерона в эпителии слизистой оболочки увеличивается число фигур клеточного деления. Особенно быстро и ясно развивается пролиферативная реакция при введении тестостерона непосредственно в семенные пузырьки. Для местного действия достаточна доза гормона, слишком маленькая для того, чтобы вызвать реакцию со стороны семенных пузырьков при парентеральном обычном введении. Единичное введение препарата тестостерона в семенные пузырьки кастрированной крысы открывает $2,5 \mu$ гормона, т. е. количество значительно меньше, чем количество активное при подкожном введении. Реакция гиперпластическая и пролиферативная нарастает в течение 72 часов. Во время максимальной интенсивности реакции эпителиальные клетки семенного пузырька в высоту достигают $20,5 \mu$ (Lacassagne, Reunaud). Цитологические изменения в семенных пузырьках каст-

рированных крыс под влиянием гормональных воздействий настолько постоянны и настолько пропорциональны активности препарата, что эта реакция часто используется для стандартизации гормональных препаратов.

Гормоны группы андростерона восстанавливают до нормального размера петуший гребень, атрофированный в результате кастрации. Эти гормоны восстанавливают брачный убор у кастрированных рыб. У тритона изменения, сопровождающие периоды половой активности, — специальная пигментация, образование гребня, закручивание и подвижность хвоста, зияние клоаки, — исчезают после кастрации и вновь появляются после введения кастрированному тритону мужского полового гормона (Beaune, Falk).

Фолликулинизация кастрированных самцов крыс и свинок при достаточно энергичном введении гормона вызывает аденоматозное разрастание эпителия в простатической железе. Аналогично влияние фолликулина на простатическую железу у тритонов, у которых атрофическое состояние половой системы было вызвано голоданием (Champy, Corjard). Восстановить фолликулином атрофический гребень кастрированного петуха не удается (Caridroit). Наоборот, фолликулин препятствует влиянию на гребень кастрированного петуха тестостерона. Однако, для такого заторможения реакции фолликулина требуется значительно больше, чем тестостерона (Gley, Delore).

Влияние женского полового гормона на кастрированных самок. Атрофированная после кастрации слизистая оболочка матки регенерирует под влиянием фолликулина. У кастрированных обезьян фолликулинизация вызывает псевдоменструальную реакцию, т. е. кровотечение без прегравидных изменений в слизистой оболочке матки (Hartmann, Corner). Это отсутствие секреторных изменений в эндометрии, эта неполнота репарации посткастрационной атрофии понятна, так как кастрация включает не только фолликулин, но и гормон желтого тела. Под влиянием фолликулина, полученного из плаценты, слизистая оболочка матки кастрированного животного подвергается значительной гиперемии и гиперплазии. Но для того, чтобы в слизистой оболочке матки, атрофированной после кастрации, восстановить всю цепь изменений, свойственную нормальным половым циклам, необходимо воздействие гормона желтого тела вслед за воздействием фолликулина. Фолликулин вызывает пролиферацию слизистой оболочки матки, гормон желтого тела переводит пролиферационный стадий в секреторный. Прегравидные изменения слизистой оболочки в тех случаях, где беременность не наступила, заканчиваются расплав-

лением и отслойкой всей слизистой оболочки. Поочередное применение обоих женских гормонов вызывает всю цепь изменений до кровотечения у кастрированных обезьян (Smith, Engle). Также применением двух гормонов удастся полностью восстановить циклические изменения в матке у кастрированных женщин (Kaufmann).

Вагинальный эпителий кастрированной свинки состоит из одного ряда слизистых клеток, или мукоцитов, расположенных на слое мелкоклеточной подслизистой ткани. В условии фолликулинизации этот слой утолщается и ороговевает до образования типичных для эстрального состояния роговых глыбок. Слизистые клетки десквамируют. В слизистой оболочке образуется много мелких кист. Гиперпластическая реакция вагинального эпителия выражается большим числом митотических фигур. Вагинальный эпителий кастрированной свинки, пересаженный под кожу, реагирует на фолликулинизацию как и эпителий *in situ* (Reynaud).

Фолликулинизация вызывает гиперпластическую реакцию в молочных железах, атрофированных после кастрации.

Влияние мужского полового гормона на кастрированных самок. Большие дозы андростерон-диола ликвидируют, хотя не полностью, атрофические посткастрационные изменения в слизистой оболочке матки и влагалища у крыс (Korepchevsky, Dennison, Simpson). Андростенедиол, действующий на половую систему самцов очень слабо, вызывает при применении его в достаточных дозах кератинизацию влагалищного эпителия у кастрированных самок. Дериват андростерона с ненасыщенной связью в первом положении, не имеющий свойства мужского полового гормона, у кастрированных самок вызывает полную эстральную реакцию. Мужской половой гормон восстанавливает атрофированные препуциальные железы у кастрированных самок. Выше было указано, что этеризация андростерона пропионовой кислотой повышает его активность как полового гормона для мужских особей. Испытание этого эфира на кастрированных самках показало, что для восстановления атрофированных половых органов пропионат андростерона даже активнее, чем эстрон. Под влиянием пропионового эфира андростерона вес матки доходит почти до нормы. Во влагалищном эпителии и в препуциальных железах проявляется секреция, свойственная периодам половой активности. Слизистая оболочка матки приходит в пролиферативную фазу. Активны соединения группы андростерона по влиянию их на атрофированную кастрацией половую систему женских особей. По активности этого влияния они располагаются следующим рядом: наивысшей актив-

ностью обладает пропионовый эфир тестостерона. За ним следует тестостерон. Ниже — активность адреностандиола, еще ниже — андростандиона, андростендиона, трансгидроандростерона. Наименее активен андростерон (Korenchevsky, Dennison, Eldridge). Однако, и андростерон может вызвать эстральную реакцию у кастрированных мышей. Но для этого нужны большие дозы его — не меньше 10 мг на мышку (Wolff, Ginglinger). Пропионат тестостерона стимулирует к преждевременному росту препуциальные железы у инфантильных крыс самок (Ravona, Boullard). Пересадка мужской половой железы кастрированным самкам свинкам и крысам вызывает у них гипертрофию клитора.

Цитированные выше довольно многочисленные данные показывают, что по отношению к половой системе и по отношению к вторичным половым признакам посткастрационные атрофические изменения можно предотвратить и в большинстве случаев можно ликвидировать введением гормона данного пола. В этом нет ничего удивительного и неожиданного. Если изменения вызваны недостатком именно данного гормона, если гормон известен как определенное химическое вещество, если гормон действует через кровь или местно, непосредственно на измененный орган, если эндокринная недостаточность не вызывает необратимых изменений, то вполне естественно, что гормональная заместительная терапия удастся. Но в цитированных данных достойны внимания и подчеркивания относительная неспецифичность значения половых гормонов, некоторая общность их действия на мужской и женский организмы, возможность соединениями группы женского полового гормона вызвать реакции репарации в мужской половой системе и, наоборот, мужским половым гормоном вызвать реакции репарации в женском организме. Эти данные биологического эксперимента согласуются с данными химии гормонов как соединений родственных, групповых и нередко бисексуальных. Достойно подчеркивания то, что, несмотря на привычное и широко распространенное противопоставление мужских и женских особей, мужского и женского типов, мужского и женского половых гормонов, в действии половых гормонов оказывается больше общего, чем противоположного. И мужской и женский половые гормоны одинаково влияют на рост и формирование скелета. Они одинаково необходимы для нормального развития и для поддержания развития половой системы. Они одинаково влияют на обмен веществ в женском и мужском организмах. Субъекты с выраженным мужским типом и с выраженным женским типом гораздо ближе один к другому, чем каждый из них — к типу кастрата, т. е. к типу не интерсексуальному, а асексуальному.

Влияние половых гормонов на половую систему

Влияние андрогенов на мужскую половую железу. Общее действие мужского полового гормона на взрослых нормальных самцов по понятным причинам слабее, чем действие его на неполовозрелых и на кастрированных животных. Для половой железы тестостерон в больших дозах и при повторном введении оказывается угнетающим агентом. Вся железа уменьшается в весе. Leydig'овские клетки теряют вид клеток сецернирующих (Korenchevsky, Dennison, Kohn-Speyer). Но у животных инфантильных умеренная гормонизация, не влияя на саму половую железу, способствует более быстрому развитию половой системы. Особенно чувствительны к гормональному воздействию у инфантильных животных простатическая железа и семенные пузырьки. После длительного введения молодым псам гормонального препарата, полученного из мочи, простатическая железа увеличивается в четыре раза, придатки, penis и семенные пузырьки — в два раза по сравнению с размером их у контрольного пса того же возраста (Into, Kon).

Но на testis молодых животных андрогены влияют неблагоприятно. Так, введение неполовозрелым крысам самцам тестикулярного экстракта или пропионата тестостерона повреждает testis. Рост его задерживается. Сперматогенез запаздывает или при энергичной гипергормонизации не наступает вовсе (Moore, Price). Уменьшение веса testis от тестостерона наблюдали и Schoeller, Gehrke, Itto, Kon, Bottmeyer, Folley. Введение неполовозрелым крысам по 3 мг тестостерона в день вызывает у них задержку развития testis и начала сперматогенеза. Интерстициальная ткань приходит в дегенеративное состояние (Shay, Gershon-Cohen, Paschkis, Fells). Biddolph вводил крысам самцам с рождения по 2—10 γ тестостерона. Через месяц у подопытного крысеныша testis оказался в 11 раз легче, чем у контрольного. Однако, в дальнейшем, несмотря на введение гормона, развитие testis, его величина и гистологическая структура возвратились к норме. Введение тестостерона по 50 γ вызывает уменьшение веса testis временно. Введение 2—5 мг вызывает дегенерацию сперматического эпителия (Curland, Rubinstein). Wells вводил андрогены взрослым белкам самцам. У большинства животных вес testis уменьшался. Сильно поврежденной оказалась интерстициальная ткань. Но сперматогенез не нарушался. Так, после введения андрогена взрослому животному сперматогенез начинался в свое время. У животных с искусственным крипторхизмом андроген ускоряет дегенерацию сперматогенного эпителия.

Большой интерес с точки зрения аутокаталитической регуляции развития и функции представляет собою возможность стимуляции преждевременного развития самой половой железы у инфантильных животных тестикулярными препаратами. У крысенышей в месячном возрасте после введения в несколько приемов пропионового эфира тестостерона половая железа макроскопически выглядит неизменной. Но микроскопия обнаруживает в ней живой сперматогенез, несвойственный этому возрасту. Канальцевый эпителий образует несколько слоев. В наиболее глубоких эпителиальных слоях—круглые клетки с овальным закругленным ядром,—сперматогонии. Ближе к просвету канальца—овальные или многогранные клетки с крупным круглым ядром,—сперматоциты. Еще ближе к просвету канальца—мелкие круглые клетки с ядром,—сперматиды. В просвете канальца обнаруживаются зрелые живые сперматозоиды. Среди сперматоцитов много клеток оказывается в стадии деления. В половой железе крысеныша того же возраста, не обрабатываемого тестостероном, эпителий лежит одним слоем, и сперматогенеза нет (Goldschmidt, Streber).

Аналогичный аутокаталитический эффект проявляется при пересадке мужской половой железы старым животным. Старые бараны, дряхлые и утратившие половую функцию, после тестикулярной пересадки ожили и начали проявлять половой интерес. Эффект пересадки не может быть объяснен простым введением с трансплантатом недостающего полового гормона, так как омоложенные бараны приносили потомство. Конечно, не трансплантат был источником половых клеток. В половой железе, в которой до пересадки сперматогенеза не было, появились живые сперматозоиды. У человека в случаях удачной пересадки эффект ее продолжается и после рассасывания трансплантата (Воронов).

Известно, что недостаточность гипофиза характеризуется атрофией половых желез и прекращением сперматогенеза. Некоторое время после гипофизэктомии сперматогенез удается поддержать близким к норме введением животным андрогена. Такое влияние андрогена на testis было прослежено на кроликах, мышах, крысах (Walsch, MacCullagh, Nelson) и на свинках (Cutuly).

Из приведенных данных видно, что влияние андрогена на мужскую половую железу разнообразно, что в некоторых условиях андроген вызывает задержку развития и деградацию testis, в других—наоборот, способствует сохранению и развитию сперматогенеза. Трудно примирить эти разноречивые данные. Вероятно, характер реакции определяется и возрастом testis, и функциональным состоянием, и количеством вводимого гормона.

Влияние эстрогенов на мужскую половую железу. Как большие дозы мужского полового гормона, так и большие дозы овариального гормона вызывают в половой железе свинков самцов угнетение активности и обратное развитие Leydig-овских клеток. Сперматогенный эпителий при умеренной фолликулинизации сохраняется. Наряду с регрессивным состоянием интерстициальной ткани под влиянием овариального гормона семенные пузырьки подвергаются некоторой атрофии. У неполовозрелых свинков, у которых развитие половой железы было задержано искусственной крипторхией, развитие интерстициальной ткани еще больше угнетается овариальным гормоном (Bratiano, Rapo). Большие дозы фолликулина останавливают сперматогенез. Половая железа самцов крыс и свинков уменьшается в размере и обрастает жировой тканью. Придатки и семенные пузырьки подвергаются вторичной атрофии. Перерожденные сперматоциты собираются в бесформенные глыбки. Сперматиды сливаются в гигантские клетки. Особенно отчетливо выражены регрессивные изменения в сперматогенном эпителии, если фолликулин вводится непосредственно в половую железу. Во второй железе, не инъецированной фолликулином, наступают изменения так же, как при введении фолликулина под кожу (Tuchmann). После пересадки кусочка яичника в массу мужской половой железы в ней возникает угнетение сперматогенеза, как после рентгенизации (Stein, Hermann).

Фолликулин у мышат самцов развития половой железы не задерживает, в противоположность кроликам, у которых фолликулинизация вызывает крипторхию у молодых животных и атрофию половой железы у взрослых. Токсическое влияние эстрогена, наоборот, более выражено у мышей. Под влиянием эстрогена мышата остаются крипторхичными. Половая железа останавливается в развитии. Экилин такого влияния не оказывает. Экиленин не нарушает ни роста, ни развития мужской половой железы (Lacassagne).

Длительное введение мышам эстрогена приводит testis в атрофичное состояние (Burrows). По отношению к половой железе беспозвоночных эстрадиол оказался индифферентным. Так, на половую железу и на обе разновидности сперматозоидов брюхоногого моллюска *myx trunculus* бензоат эстрадиола, как и пропионат тестостерона, не оказывает никакого влияния (Rose, Hamon).

У инфантильных обезьян самцов фолликулин вызывает гипертрофию семенных пузырьков и простатической железы с разрастанием в ней гладких мышечных волокон. У обезьяны периоды половой активности сопровождаются своеобразными изменениями кожи, окружающей половые органы и

anus, в виде сильной гиперемии, набухания, отека. Фолликулин способствует образованию этой сексуальной кожи у обезьян самцов и самок в одинаковой мере (Courrier, Gros).

Влияние эстрогенов на женскую половую железу. Подобно тому, как повторное введение в больших количествах полового гормона, и мужского, и женского, задерживает развитие и вызывает регрессивные изменения в мужской половой железе, повторное введение фолликулина, теелина и эстрина задерживает развитие яичника. У крыс яичник остается маленьким. В нем много атрезированных фолликулов и нет желтых тел. Аналогичные изменения наступают в яичнике собаки. Особенно заметно действие фолликулина на яичник растущих животных. У фолликулинизированных крысенышей яичник по весу отстает от яичника контрольных крысенышей того же возраста. Яичник сохраняет инфантильную структуру. У более взрослых крыс до 120 г весом яичник тоже останавливается в росте. Но часть фолликулов, хотя и значительно меньшая, чем у контрольных крыс того же возраста, развивается и созревает до образования желтого тела. У взрослых крыс, весом до 150 г, яичник по размеру соответствует половине нормального яичника и имеет инфантильный вид. После частичного удаления яичников у нормального животного оставшаяся часть компенсаторно гипертрофируется настолько, что общее число зрелых и созревающих фолликулов достигает числа, бывшего в обоих яичниках до парциальной кастрации. Но если такая парциальная кастрация сопровождается фолликулинизацией, компенсаторной гипертрофии нет. Оставленная во время операции половинка железы остается маленькой. Микроскопия обнаруживает в ней черты инволюции с приближением к инфантильному виду и с отсутствием желтых тел. Желтые тела обнаруживаются только в единичных случаях, тогда как у контрольных, т. е. не фолликулинизированных и частично кастрированных животных компенсаторная гипертрофия сопровождается увеличением числа желтых тел до числа большего, чем было в одном яичнике до парциальной кастрации (Bialet-Laprida). Фолликулинизация в течение 30 дней вызывает атрофию яичника. В этом состоянии в яичнике оказывается много мелких фолликулов, ни одного зрелого фолликула и мало желтых тел. Однако, если фолликулинизацию продолжать еще 30 дней, яичник регенерирует и приходит в состояние, соответствующее данному возрасту, несмотря на продолжающуюся гипергормонизацию (Calatroni, Bialet-Laprida).

Введение гормона в форме трансплантации вызывает угнетение деятельности яичника до временной стерильности, которая длится то время, пока рассасывается трансплантат

(Haberlandt). Пересадка крысам яичника от беременной крысы в расчете на избыточную фолликулинизацию дала стерилизацию 24 крыс из 27. На вскрытии у этих крыс были обнаружены отсутствие овуляции и гипопластическое состояние матки (Bondi, Neurath). Однако, в опытах с овариальной трансплантацией трактовка результата осложняется тем, что с трансплантатом вводятся два различных женских половых гормона — фолликулярный гормон и гормон желтого тела, — влияние которых может быть самостоятельным и различным. В происхождении стерильности после пересадки яичника весьма вероятно влияние гормона желтого тела. Введение экстракта желтого тела коровы кролику, действительно, задерживает овуляцию. Повторное введение этого экстракта вызывает дегенеративные изменения в ряде паренхиматозных органов, но особенно — в яичнике, чем, вероятно, и объясняется стерилизирующее влияние препаратов желтого тела (Kennedy). Однако, возможность специфической гормональной стерилизации и фолликулином и гормоном желтого тела нельзя считать общепризнанной. Во-первых, в ряде случаев такая стерилизация вообще не удается. Стерильность или вовсе отсутствует или наступает на срок более короткий, чем срок рассасывания трансплантата (Малинин). Во-вторых, в тех случаях, где гормональная стерилизация удается, она оказывается нередко связанной не с задержкой овуляции, а с повреждением яйцевой клетки. В стерилизирующем действии яичниковых препаратов нет ничего специфического. Они не действуют избирательно именно на созревающий фолликул или на слизистую оболочку матки, но наряду с дегенеративным состоянием яичника вызывают дегенеративное состояние и в других паренхиматозных органах. С другой стороны, аналогичную временную стерилизацию можно вызвать с тем же успехом самыми разнообразными гормональными и негормональными веществами — экстрактом почки, селезенки и мужской половой железы, аоланом, инсулином, когда временная стерильность является одним из выражений общей интоксикации. Феминин, один из старых препаратов из фолликулярной жидкости, которым пользовались до получения половых гормонов в чистом виде, тоже может вызвать стерильность у мышей, свинок и крольчих (Fellner). Стерильность, если она под влиянием феминина наступает, характеризуется присутствием в яичнике большого числа мелких фолликулов и отсутствием фолликулов зрелых, готовых к разрыву. Такая стерилизация более легко удается у свинок и у кроликов, чем у крыс (Haberlandt, Steinach). Однако, несмотря на часто наблюдаемое торможение развития яичника под влиянием гипергормонизации, в ряде случаев удается наблюдать влияние полового гормона аутокатали-

ческого порядка. Так, у инфантильных животных фолликулинизация вызывает преждевременное образование желтых тел, которое следует за преждевременным созреванием фолликулов (Hohlweg, Chamarro).

Влияние мужского полового гормона на яичник. Введение молодым животным самкам тестостерона нарушает репродуктивную функцию. Расстраиваются ритм циклических изменений яичника, созревание фолликулов, овуляция и образование желтых тел. У взрослых крыс и свинок андроген тоже нарушает половые циклы, но только на короткое время. Если крысенышам самкам вводить тестостерон, начиная с 5—10 дня жизни, яичник отстает в развитии. Овуляции и лютеинизации в таком яичнике нет (Wilson, Hamilton, Joung). Тестостерон задерживает эстральные циклы в яичнике мыши (Robson). У крысы овариальные циклы прекращаются от введения экстракта testis быка (Ihrke, D'Amour). У крольчихи тестостерон вызывает множественную атрезию фолликулов (Cotte, Martin, Moukiewicz), у крысы—увеличение размера желтого тела (Nelson, Marckel). Лютеинизация усиливается особенно при введении тестостерона в эстральную или в метэстральную фазу (Wolf, Hamilton). MacKewen и Zuckermann путем введения пропионата тестостерона в течение 10 дней получили у крысы яичник, состоящий из одних желтых тел. Фолликулов в таком яичнике не осталось. После введения тестостерона яичник цыпленка запаздывает развитием. Он отстает в весе от яичника контрольного цыпленка того же возраста. Фолликулы в нем менее развиты, чем у контрольной курочки того же возраста (Stona).

Влияние женских половых гормонов на женскую половую систему. Периодические циклические изменения в слизистой оболочке матки определяются последовательным действием двух женских половых гормонов—сначала гормона группы фолликулина, потом гормона желтого тела. Фолликулин вызывает увеличение матки с пролиферацией слизистой оболочки и особенно желез слизистой оболочки. Но под действием одного фолликулина изменения не доходят до секреторного стадия—до пременструального или прегравидного состояния. Для этого необходимо воздействие лютеина. В свою очередь, лютеин оказывается бессильным по отношению к слизистой оболочке матки без предварительной подготовки ее фолликулином. Однако, избыток фолликулина задерживает циклические изменения в слизистой оболочке матки на пролиферативном стадии и препятствует дальнейшему ходу изменений—переходу в лютеиновую или секреторную фазу, несмотря на присутствие желтого тела. Такой избыточной фолликулинизацией удается искусственно длительно задержать слизистую обо-

лочку матки на пролиферативном этапе развития у свинок и у крольчих (Courrier, Kehl). Настойчивая и длительная фолликулинизация доводит пролиферативную реакцию слизистой оболочки матки до состояния настоящего аденоматоза с аденоматозным превращением слизистой оболочки, покрывающей шейку матки (Lacassagne).

Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия возникает под влиянием эстрогенных веществ у многих животных (Hoffbauer, Burch, Williams, Cunningham, Wolfe, Campbell, Parkes, Tietze). Ткань в состоянии железисто-кистозной гиперплазии становится более однообразной, чем в норме, так что становится трудно различить основной и функционирующий слой эпителия. Веретенчатая волокнистая строма тоже подвергается разрастанию. Железы разного размера и разной формы располагаются беспорядочно. Эпителий их приобретает кубическую или плоскую форму (Fluhman). У кастрированных обезьян удается вызвать такое состояние длительным введением большого количества—2500—5000 крысиных единиц в день—эстрогена (Kleveland, Phelps, Burch).

Фолликулин, поддерживая матку в пролиферативном состоянии, препятствует переходу слизистой в секреторное, прегравидное состояние. Таким образом, фолликулин в условиях несвоевременного его действия препятствует наступлению беременности. В раннем периоде беременности фолликулин может прервать ее, как это впервые было показано на крысах (Wiesner 1925), потом подтверждено на разных видах животных (Parkes, Smith, Bellerby, Kelly). У свинок и у кошек фолликулин препятствует nidации оплодотворенного яйца, если он вводится непосредственно после оплодотворения. Чем старше беременность, тем больше надо давать фолликулина для вызывания аборта (Kelly, Courrier, Bernelon).

Железисто-кистозное превращение эндометрия у женщин вследствие гормональной гиперфункции давно отмечено многими гинекологами. Аденоматоз маточного эпителия у кролика можно вызвать инъекциями эстрогена в комбинации с гормоном желтого тела и в комбинации с дегтярованием (Pierson).

Местное действие фолликулина на половую систему женских особей, установленное Loewe и Voss'ом в 1926 г., заключается во влиянии фолликулина на матку при введении его именно в матку и в действии его на влагалище при введении именно в влагалище в дозах значительно меньших, чем дозы, вызывающие аналогичную реакцию при введении под кожу. При местном применении эстральные изменения вагинального эпителия наступают от доз в 20 раз меньших, чем при введении под кожу (Berger). Активность различных гормональных препаратов при местном применении в 5—450 раз выше, чем

при подкожном введении тех же препаратов в отдаленные участки кожи (Voss). Местное действие фолликулина на вторичные половые признаки выражается гиперплазией молочных желез у свинок после втирания мази, содержащей фолликулин (Jadasson, Nehlinger, Zücker).

Липоидный экстракт яичника, наряду с кератинизацией влагалищного эпителия, вызывает разрастание желез шейки матки. Эти железы шейки матки — непостоянное и различное у отдельных видов животных образование. У крысы шейка матки выстлана общим эпителиальным покровом с влагалищем, без достаточной дифференцировки желез. У кролика слизистые железы шейки матки дифференцируются только в периоды течки. В анаэстральном состоянии шейка матки покрыта эпителием без желез, который представляет собой продолжение цилиндрического вагинального эпителия. У кроликов инфантильных и взрослых, но кастрированных до наступления созревания, этих желез в шейке матки совсем нет. Если кастрация была произведена после полового созревания, железы атрофируются до едва различимого остатка. Значительное разрастание желез шейки матки у свинки вызывает введение липоидного экстракта яичника. Фолликулин в чистом виде, вызывая разрастание и кератинизацию влагалищного эпителия, тоже стимулирует железы и мышцы матки к гипертрофии, но медленнее и слабее, чем целый липоидный овариальный экстракт. Железы шейки матки на чистый фолликулин почти не реагируют. Но фолликулин вместе с гормоном желтого тела, наряду с характерными изменениями влагалища и слизистой оболочки матки, похожими на изменения их, сопутствующие беременности, вызывает значительные увеличения и усиления секреции желез шейки матки. У крольчих фолликулин с гормоном желтого тела вызывает слизистую секрецию в железах шейки. У крыс в этих условиях железы шейки матки пролиферируют с образованием слизистого секрета (Cesa).

Под влиянием эстрогена у цыплят курочек наблюдаются гипертрофия яйцевода и усиленная секреция белка в нем (Wolff). Плацентарный препарат, содержащий женский половой гормон „unden“ увеличивает носкость кур, особенно в тех случаях, где носкость понижена вследствие плохих условий жизни курицы (Koch).

Длина яйцевода у рыбы *rhodeus amarus* в период половой активности, т. е. в апреле, в мае, в июне, составляет 20 мм, в остальные месяцы 3—5 мм. Фолликулин, введенный в период полового покоя, вызывает удлинение яйцевода до длины его в период нереста. Это явление специфично для фолликулина. Испытание действия на яйцевод некоторых других веществ — тироксина, иохимбина, — дало результат отрицательный

(Fleischmann, Kama). Интересно, с точки зрения специфичности половых гормонов и специфичности половой дифференцировки, что аналогичную, хотя и несколько более слабую реакцию дает яйцевод рыбы и на введение мужского полового гормона (Glaser, Haempel).

Реактивность половой системы к половым гормонам меняется с возрастом (Allen, Diddle, Burford, Gardner). Половая система должна достигнуть определенного этапа развития, чтобы в ней могли наступить циклические эстральные явления. У крысенышей до пятидневного возраста эстрон не вызывает ни увеличения матки, ни раскрытия влагалища. Только чрезмерными дозами эстрогена у такого животного можно вызвать какую-то неопределенную реакцию (Wiesner). У крыс чувствительность половой системы к эстрогенам нарастает в течение первого месяца жизни и дальше остается постоянной до 10 месяцев (Wilson, Joung). Свинки до 7 дней нечувствительны к эстрогену. Дальше реактивность к нему начинает быстро увеличиваться и к 30-дневному возрасту достигает реактивности, свойственной взрослой свинке. У неполовозрелой обезьяны порог чувствительности к эстрогенам выше, чем у взрослой (Gillman).

Влияние мужского полового гормона на женскую половую систему. Дегидроандростерон, маскулинизирующий инфантильных и неполовозрелых самцов, вызывает преждевременное созревание фолликулов и лютеинизацию у инфантильных самок. Тестостерон тоже стимулирует образование желтого тела (Hohlweg). Под влиянием тестостерона вес матки, влагалища и препуциальных желез у нормальных крыс увеличивается, по сравнению с весом этих органов в диэстральном периоде. Гистологическое состояние увеличенных органов подобно состоянию их при беременности. Слизистая оболочка матки и мышечный слой ее под влиянием тестостерона гипертрофируются сильнее, чем при начале беременности. Согласно с данными о влиянии пропионата тестостерона на кастрированных крыс, эти данные доказывают бисексуальность пропионата тестостерона (Korenchevsky, Dennison, Hall).

У нормальных и кастрированных крыс самок тестостерон вызывает эстральные явления. Матка гиперемизируется, становится отечной, особенно в мышечном слое. В ней накапливается секрет. Железы растягиваются с образованием микрокист, иногда с настоящим кистозным перерождением, подобным перерождению, наступающему под влиянием избытка эстрогенного гормона. Поверхностный эпителий матки разрастается местами до папилломатозного состояния (Aschheim, Varangot). Такую же реакцию тестостерон вызывает в матке свинки (Phelps, Burch, Ellison). Влагалищный эпителий располагается

в 4—5 слоев, гнездно инфильтруется лейкоцитами, перерождается в поверхностных слоях слизисто. Препуциальные железы гиперплазируются, напоминая видом аденомы (Korenchevsky, Wolfe, Hamilton).

По данным M. Mazer'a и Ch. Mazer, тестостерон действует на матку кастрированной крысы подобно эстрогену и прогестерону. Матка увеличивается. Слизистая приобретает вид слизистой во время беременности. Эстрогенное влияние тестостерона усиливается по мере введения гормона. При длительном введении слизистая подвергается кистозному перерождению. У кастрированной обезьяны тестостерон, подобно эстрогену, вызывает развитие „сексуальной кожи“ (Hartman).

Тестостерон препятствует нормальному течению беременности. У мыши от введения тестостерона плоды или рассасываются или abortируются (Raynaud).

У неполовозрелой крысы тестостерон вызывает преждевременное раскрытие влагалища с слизистым или роговым перерождением его эпителия.

Влияние женского полового гормона на мужскую половую систему. De Jongh описал явление, казавшееся парадоксальным с точки зрения антагонизма мужского и женского половых гормонов: стимуляция в мужском организме под влиянием фолликулина дериватов Wolf'ова канала, вместо стимуляции рудиментов Müller'ова канала. У кастрированных крыс, мышей и свинок семенные пузырьки, атрофированные в результате кастрации, увеличиваются под влиянием фолликулина за счет разрастания мышечной и соединительной ткани. Цилиндрический эпителий выводных протоков семенных пузырьков метаплазирует в энергично растущий плоский многослойный эпителий. Иногда такая же метаплазия наблюдается и в простатическом эпителии. В ampulla vas deferens мышцы разрастается соединительная ткань. У крысы придатки увеличиваются, благодаря разрастанию мышечной и соединительной ткани. Фолликулин оказывает стимулирующее влияние на половую систему кастрированных самцов собак и обезьян.

У кастрированных крыс под влиянием эстрогена вес семенных пузырьков и prostata увеличивается. Правда, влияние эстрогена в этих условиях уступает влиянию андрогена, так как семенные пузырьки и prostata не достигают нормального веса. Но все-таки посткастрационная атрофия их менее выражена, чем без введения женского гормона (Green, Thompson). Эстроген усиливает реакцию органов кастрированных животных на андроген, причем усиление это превосходит усиление, которое должно было бы быть в семенных пузырьках и в предстательной железе у кастрированных животных от простой суммации двух гормональных влияний (Frend). Widovsky

и Green наблюдали разрастание струмы в семенных пузырьках и в предстательной железе у кастрированных животных от введения им эстрогена.

Прогестерон, полученный искусственно и экстрагированный из желтого тела, подобно андрогену, предупреждает посткастрационную атрофию *prostatæ*. Иногда под влиянием прогестерона *prostatæ* кастрированных животных даже гипертрофируется (Lamar).

Искусственно полученные, близкие прогестерону соединения, вызывающие лютеиновую реакцию в слизистой матки, оказывают и андрогенное влияние. Так, они способствуют реставрации гребня у кастрированного петуха и семенных пузырьков, *penis* и *prostatæ* у кастрированной крысы (Courrier, Jost).

Аналогично, но слабее выражено влияние фолликулина на некастрированных нормальных самцов.

Роль половых гормонов в сексуальном цикле

Созревание яйцевой клетки, разрастание оболочек фолликула, потом регрессивные изменения в эпителиальных и соединительнотканых клетках фолликула, образование и обратное развитие желтого тела,—процессы, развертывающиеся последовательно один за другим, завершающиеся рубцеванием фолликула и снова начинающиеся в той же последовательности в новом фолликуле. Эти процессы, сопутствуемые образованием и выделением гормонов группы фолликулина и лютеина, определяют течение сексуальных циклов у женских особей. У некоторых животных сексуальные циклы в течение года следуют непрерывно один за другими. У других—в известные периоды года половая система пребывает в состоянии покоя, в известные периоды года циклы возобновляются с ритмичностью, характерной для каждого вида животного. Половые циклы, особенно тщательно прослеженные на мелких грызунах, состоят из четырех фаз. Первая фаза—диэстральная, или фаза покоя, вторая фаза—проэстральная, или фаза пролиферации, подготовительная к третьей—эстральной фазе, или фазе течки и четвертая—фаза завершающая, фаза обратного развития, или метэстральная (Allen).

Переход от состояния покоя, от диэстральной фазы в проэстральную зависит от определенного состояния фолликулярного аппарата. В этом периоде созревающий фолликул еще невелик. Он содержит небольшую полость. Увеличение полости, разрастание зернистой эпителиальной и внутренней лютеиновой оболочек фолликула, выполнение полости его жидкостью характеризуют эстральную фазу, которая завершается разрывом фолликула с началом образования желтого тела и с переходом в метэстральную фазу. Каждая из фаз сопровождается

характерными изменениями в слизистой оболочке влагалища и вагинальном содержимом.

В диэстральном периоде слизистая оболочка влагалища состоит из небольшого числа клеточных слоев: из одного ряда цилиндрических клеток, одного—двух рядов располагающихся под цилиндрическими клетками полигональных клеток, из лежащих под ними в один—два ряда слизистых цилиндрических клеток. Среди этих слизистых клеток обнаруживаются единичные лейкоциты. В проэстральном периоде базальные клетки попрежнему располагаются одним или двумя рядами. В них образуется, но еще не выделяется слизь. Слой полигональных клеток утолщается до 8—10 рядов. Местами эти клетки подвергаются ороговению. Ороговение полигональных клеток в эстральном периоде усиливается настолько, что кератинизированные клетки, отделившись от тканей, собираются целыми комочками, глыбками. Это образование роговых глыбок настолько характерно для эстральной фазы, что весь этот стадий полового цикла нередко называется *Schollenstadium*. В метэстральном периоде слой полигональных клеток пронизывается лейкоцитами, как бы расплавляются и отделяются от подлежащей ткани, которая снова приходит в состояние покоя, свойственное диэстральному периоду.

Размножение вагинального эпителия у грызунов во время эстрального состояния происходит весьма быстро. Так, у крысы переход от фазы покоя с двумя—тремя слоями эпителия к концу пролиферационной фазы, когда эпителий располагается многими слоями плоских клеток и ороговеет в поверхностных слоях, занимает 6—12 часов. Граница между эпителиальным и соединительнотканным слоями, отчетливо различимая в проэстральном периоде, становится с переходом в эстральную фазу неясной. С началом эстрального периода „в эпителии начинается разграничение на полигональные клетки, появляются хорошо выраженные межуточные щели с мостиками, и в протоплазме клеток начинают отчетливо выступать фибриллы, а в верхних слоях становятся заметными волокна кератогиалина, и, наконец, эпителий с поверхности ороговеет. Как раз к этому времени в нижних слоях появляется довольно большое количество уже настоящих митотических фигур, обозначается резкая граница между эпителием и соединительной тканью, и появляется *membrana basilaris*. Эпителий приобретает до известной степени характер эпидермиса“ (Рихтер). „Во время *metaestrus*, когда кончается массовое слущивание поверхностных ороговелых клеток и начинается отпадение более глубоких слоев клеток, проксимальная часть эпителия, прилегающая к *tunica propria*, тоже в значительной степени разрыхляется, после чего происходит как бы „откалы-

вание" проксимальных рядов клеток от основной массы эпителия, причем отделяются то отдельные клетки, то целые группы их. Опять граница между эпителием и соединительной тканью становится почти неразличимой" (Рихтер).

Для распознавания отдельных фаз полового цикла самое простое пользоваться мазками, приготовленными из вагинального содержимого. В диэстральном периоде в мазке обнаруживаются слизь, немногочисленные клетки десквамированного эпителия и единичные лейкоциты; в проэстральной фазе— ядерные слизистые клетки; в эстральном периоде—ороговевшие эпителиальные клетки, потерявшие ядро, сбившиеся, особенно к концу этого периода, в бесформенные комки; в метэстральном периоде—много лейкоцитов, окружающих ороговевшие комочки и десквамированные эпителиальные клетки.

Зависимость интенсивности изменений влагалищного эпителия от овариальных циклов весьма демонстративно проявляется у *didelphus azarae*. Когда *didelphus* живет в неволе, овариальные циклы развиваются неполно, без настоящего созревания фолликула и без образования желтого тела. Молодые фолликулы с небольшой полостью в них в течение 7 дней подвергаются атрезии. Согласно с неполным овариальным циклом, пролиферация эпителия влагалища незначительна. Кератинизация захватывает только часть поверхностного слоя. У тех же *didelphus*, живущих в естественных условиях, овариальные циклы заключаются в полном созревании и разрыве фолликула с последующей лютеинизацией. В этих условиях гиперплазия и кератинизация вагинального эпителия соответствуют изменениям, свойственным полному сексуальному циклу (Esteve).

У животных с спонтанной овуляцией оплодотворение возможно только в период течки, т. е. когда созревшая яйцевая клетка освобождается из оболочек фолликула и перемещается, гонимая мерцательным эпителием трубы, по направлению к матке. Число таких периодов в течение года у отдельных видов животных различно: у сумчатых—1, у собаки—2—4, у коровы—14—17, у свинки—22, у мыши—30—36.

Половой цикл жабы *Bufo agenorum* заключается в трех фазах: покой зимой и осенью; период половой активности с овуляцией, разрывом фолликулов, с переходом яйцевых клеток в яйцевод весной; возвращение яичника и яйцевода в состояние покоя в конце весны, летом и в начале осени (Allende).

У крольчих спонтанной овуляции нет. Но созревший фолликул разрывается через 10 часов после копуляции. Независимо от того, наступила ли после овуляции беременность или не наступила, на месте лопнувшего фолликула образуется

желтое тело. Циклические изменения в матке и в добавочных половых органах, не зависящие от беременности, у крольчихи легко проследить в условиях ложной беременности, т. е. в тех условиях, где овуляция была вызвана покрытием самцом с перевязанными семявыносящими протоками. Образование лютеиновых клеток микроскопически выявляется через 24 часа после копуляции. В течение всего периода развития и персистенции желтого тела, который при ложной беременности длится 16 дней, созревание фолликулов и овуляция прекращаются. В это время в матке наблюдаются характерные функциональные и анатомические изменения. Через 32 часа после копуляции, когда в яичнике уже ясно дифференцируется желтое тело, матка оказывается в атоническом состоянии. Она не дает спонтанных сокращений при изоляции, не реагирует на охлаждение и едва сокращается под влиянием механического раздражения и под влиянием раздражения нейрогипофизарным гормоном. Через 48 часов наступает полная потеря реактивности к питуитрину, которая остается в течение 16 дней, т. е. в течение того срока, пока сохраняется желтое тело. Если желтое тело в это время удалить, реактивность к питуитрину возвращается через ближайшие 10 часов. Через 48 часов после копуляции слизистая оболочка матки, особенно железы слизистой оболочки, начинают пролиферировать. Через 10 дней децидуальная оболочка сморщивается, через 16—17 дней расплавляется и отслаивается (Knaus).

Гормон желтого тела, подавляющий контрактильную реакцию матки на нейрогипофизарный гормон, так же действует и на матку беременную. Искусственной гипергормонизацией можно сохранить матку в атоническом состоянии и в покое, несмотря на то, что плоды достигают зрелости. Таким образом, искусственной лютеиновой гипергормонизацией можно задерживать роды (Portmann). Экстракт свиного желтого тела задерживает роды у крысы, несмотря на зрелость плодов.

Гормональное воздействие желтого тела необходимо для подготовки слизистой оболочки матки к принятию оплодотворенного яйца, для фиксации его и для поддержания беременности. Поэтому понятно, что кастрация беременных животных, особенно в первую половину беременности, вызывает выбрасывание плодов. Таково же влияние выжигания желтого тела при сохранении интактными яичников (Klein). Сроки влияния желтого тела во время беременности у разных видов животных неодинаковы. У некоторых видов лютеиновая деструкция прерывает беременность во всех стадиях. У других видов желтое тело необходимо только в первую половину беременности. У них нет необходимости ни в желтом теле, ни в целом яичнике для доведения беременности до нормальных родов.

У кошки, которая вынашивает детенышей в течение 64 дней, нидация оплодотворенных яйцевых клеток совершается на 13—14-ый день после оплодотворения. Если кошка кастрирована в эти первые 13—14 дней, беременность не наступает. Матка подвергается инволюции, как после всякой кастрации. Если кошка кастрируется между 15 и 45 днями после оплодотворения, наступает аборт. Но кастрация после 49 дня не препятствует нормальным доношиванию, родам и лактации. Таким образом, для кошки, как и для свинки, желтое тело необходимо только в первую половину или в первые две трети беременности (Courrier, Gros).

Кастрация, предшествующая нидации оплодотворенного яйца, препятствует наступлению беременности у всех животных. Но кастрация после нидации влияет на беременность разное. У женщины, лошади, обезьяны беременность после такой кастрации сохраняется, у крысы прерывается (Allen, Hisaw, Gardner, Reynolds). У крысы аборт наступает через 48 часов после кастрации (Harris, Pfiffner, Nelson, Johnson, Challans). Возможно, что такая быстрая реакция определяется не столько гормональной недостаточностью, сколько хирургической травмой. Действительно, чем осторожнее произведена овариэктомия, тем дольше не наступает аборт. Но даже после самой осторожной операции он все-таки наступает через 80—160 часов (Zeiner). Считается, что у тех видов животных, у которых кастрация не прерывает беременности, плацента образует фолликулин и особенно прогестерон в количестве, достаточном для сохранения беременности.

У мыши полный сексуальный цикл—созревание фолликула, разрыв его, образование желтого тела,—непостоянен по времени. Например, из 200 циклов, прослеженных на 44 мышах, в 34 случаях весь цикл завершался в течение 3—4 дней. 48 раз цикл длился 6—7 дней, 20 раз—8 дней, 87 раз—9—11 дней, 9 раз—12 дней и 2 раза—13 дней (Glauberg). Средняя длительность мышинного полового цикла 8—9 дней. Из них 3—4 дня длится созревание фолликула и 5 дней—развитие желтого тела. В случаях неполного цикла разрыв фолликула не завершается образованием желтого тела. Эстральный цикл с созреванием и с атрезией фолликула, но без образования желтого тела, длится 4—5 дней. Период созревания фолликула сопровождается пролиферативными изменениями в слизистой оболочке матки и влагалища.

У шимпанзе половой цикл складывается из четырех фаз. Первая фаза—период неактивности фолликулов, фаза предшествующая фазе набухания. Вторая фаза—фаза набухания половых органов,—сменяется третьей—лютеальной, которая в свою очередь переходит в последнюю—менструальную фазу. У взрослой

обезьяны между овуляцией и началом фазы набухания проходит не больше 24 часов, у молодой обезьяны—по несколько дней (Jamg, Jerkes).

У женщины пролиферация слизистой оболочки матки начинается с 16 дня сексуального цикла, прогрессирует до 25—28 дня, т. е. до начала обратного развития желтого тела, когда пролиферация завершается отслоением и расплавлением всей слизистой оболочки матки. При наступлении беременности цикл не завершается кровотечением, так как желтое тело не подвергается обратному развитию. Если наступает беременность, ложное желтое тело превращается в истинное (Schröder, Hitschmann, Adler). Желтое тело в яичнике женщины начинает формироваться через 1—2 дня после разрыва фолликула, развивается в течение 10—12 дней и начинает уменьшаться за 1—2 дня перед началом кровотечения. Желтое тело истинное персистирует до 4 месяца беременности.

Таким образом, созревание фолликула и образование желтого тела происходят последовательно одно за другим. Только в условии последовательного воздействия сначала гормона фолликула, потом гормона желтого тела матка готовится к принятию и фиксации оплодотворенного яйца. Чрезмерная или затянувшаяся во времени деятельность желтого тела препятствует созреванию фолликула и образованию фолликулина. В свою очередь, избыток фолликулина препятствует образованию и персистенции желтого тела. В присутствии желтого тела, что обнаруживается по децидуальным изменениям в слизистой оболочке матки, у свинки не удастся вызвать эстральной реакции фолликулином. Но большие дозы фолликулина вызывают обратное развитие желтого тела. Тогда прекращается децидуальная реакция со стороны слизистой оболочки матки, и появляются изменения во влагалищном эпителии, свойственные эстральному периоду. Антилютеиновое влияние фолликулина на слизистую оболочку матки у кролика хорошо выражено даже при применении фолликулина в дозе 40—80 раз меньшей, чем доза лютеинизирующего гормона. Этим свойством объясняется abortирующее влияние фолликулина. Abortирующее влияние фолликулина прослежено на мышах, на кроликах, на свинках (Wiesner, Smith, Parkes, Kelly, Bellerby). У кроликов фолликулин препятствует изменениям в эндометрии, вызываемым прогестинном, и препятствует nidации оплодотворенных яйцевых клеток. Аналогично влияние дигидрофолликулина. Если беременность уже наступила, фолликулинизация вызывает abort полный или неполный, в зависимости от срока беременности и от количества вводимого фолликулина. Таким образом, синергисты при поочередном действии, женские половые гормоны оказы-

ваются антагонистичными при действии одновременном (Courrier, Kehl).

Мужской половой гормон, как и фолликулин, прерывает беременность. Сравнение его abortирующего действия с abortирующим действием фолликулина тем более допустимо, что он проявляет и другие свойства фолликулина: он вызывает у кастрированных и неполовозрелых крыс эстральную реакцию и вызывает гипертрофию матки у инфантильных крыс и кроликов (Skworon).

Схематически, в виде сводки предыдущего, циклические изменения в яичнике и связанные с ним периодически изменения в матке и в влагалище можно представить следующим образом. Подготовка к беременности регулируется двумя гормонами. Фолликулин действует в период созревания фолликула до разрыва его включительно, обуславливает разрастание эндометрия, т. е. пролиферационную фазу. Гормон желтого тела, которое образуется на месте разорвавшегося фолликула, обуславливает переход пролиферативного состояния слизистой оболочки матки в секреторное, прегравидное, связанное с образованием децидуальной оболочки. Если беременность не наступила, подготовленная к беременности слизистая оболочка матки отслаивается и расплавляется. Цикл начинается сначала. Начинает расти и зреть следующий фолликул. Если беременность наступила, оплодотворенное яйцо, фиксированное слизистой оболочкой матки, потом эмбрион являются источниками импульса персистенции желтого тела, которое из ложного превращается в желтое тело беременности и своим гормональным воздействием препятствует отслойке и деградации слизистой оболочки матки.

Значение гипофиза в развитии половых желез и в течении половых циклов

В монографии Zondek'a глава 15-я называется „Передняя доля гипофиза—мотор половой функции“. Действительно, ряд экспериментальных данных согласно показывает зависимость роста и развития половой системы от гипофиза. Ранняя гипофизэктомия останавливает половое развитие на детских ступенях. Соответственно останавливаются рост и созревание половых желез, не обозначаются вторичные половые признаки (Cushing, Biedl, Aschner). Разрушение гипофиза радонем, который вводится по основанию черепа до турецкого седла, у взрослых крольчих вызывает обратное развитие интерстициальной ткани яичника и атрезию фолликула с потерей двухядерных овоцитов. Если радонем разрушается гипофиз инфантильных животных, интерстициальная ткань не развивается, и фолликулы не созревают (Lacassagne, Nyka).

Если с раннего возраста животное долго и упорно кормить гипофизом, оно увеличивается ростом и весом до двойного против контроля размера. Наряду с общим усилением роста, ускоряется и рост яичников. Однако, такая преждевременная и чрезмерная стимуляция роста идет в ущерб созреванию и нормальной функции яичников. Увеличение размера яичника осуществляется главным образом за счет разрастания желтой ткани. Нормальные фолликулы отсутствуют. Эстральные циклы наступают неправильно, нерегулярно и редко, или совсем не наступают, несмотря на то, что животное приходит в возраст полового созревания (Long, Evans). Наоборот, осторожная стимуляция в виде однократной трансплантации гипофиза вызывает у неполовозрелых животных эстральные изменения. Яичник увеличивается в размере. В нем преждевременно появляются, созревают и разрываются фолликулы. На месте разорвавшегося фолликула после рассасывания кровоизлияния образуется желтое тело. Под влиянием гипофизарной трансплантации в инфантильном яичнике разрастаются текальные клетки. Соответственно реакции со стороны яичника, матка увеличивается, гиперемизируется венозно и наполняется секретом. Вагинальные секреторные явления тоже соответствуют явлениям нормального спонтанного эстрального состояния.

Способность к стимуляции женской половой железы одинаково свойственна гипофизу и женских и мужских особей. В этом отношении влияние гипофиза не то что абсолютно специфично, но весьма для гипофиза характерно. Пересадка кусочков печени, селезенки, зубной и щитовидной желез, эпифиза, надпочечника, стенки кисты, раковой опухоли преждевременной эстральной реакции не вызывает. Не вызывает эстральной реакции и парентеральное введение различных белковых и азотных продуктов—крови, сыворотки, спинномозговой жидкости, жидкости *hydrosalpinx* и овариальных кист, аолана, казеина. Не вызывает эстральной реакции и введение негипофизарных гормонов—адреналина и тироксина (Zondek, Aschheim).

Влияние гипофиза на половую систему осуществляется через яичники. У кастрированных животных, сохраняющих реактивность к фолликулину, гипофизарное вещество эстральной реакции не вызывает. Через 24—48 часов после имплантации гипофиза, когда в вагинальном секрете нет еще никаких изменений, в яичнике начинается реакция в виде отчетливого обособления яйцевой клетки, в виде увеличения и пролиферации клеток *thecae internae*. Через 72 часа после имплантации яичник гиперемирован, фолликул увеличен. В нем обозначена полость. В некоторых фолликулах—кровоизлияние.

В это время влагалищный мазок показывает наступление эстральной фазы. Через 96—100 часов после имплантации гипофиза в яичнике обнаруживается желтое тело с включенной в него двухядерной яйцевой клеткой. В мелких фолликулах—деление ядер в яйцевых клетках, дегенерация зернистых клеток thecae internae. Яйцевые клетки обнаруживаются иногда в трубе с образованием zonae pellucidae. В этом периоде влагалищный мазок показывает изменения, характерные для эстральной фазы. Реакция на гипофизарное активное вещество инфантильного яичника до образования полости в фолликуле обозначается как реакция первой степени—R I; до кровоизлияния в фолликул—как реакция второй степени—R II, до образования желтого тела—как реакция третьей степени—R III. Если яичник удалить через 30 часов после трансплантации гипофиза, эстральные изменения со стороны матки и влагалища не наступают. Если же удалить яичник в промежуток между 30 и 50 часами после пересадки гипофиза, хотя яичник выглядит морфологически еще не измененным, развитие эстральных симптомов уже не останавливается (Fels). Таким образом, за этот срок успел образоваться и выделиться из яичника фолликулин, который является непосредственной причиной эстральных изменений в матке и в влагалище.

Увеличение веса матки у инфантильного животного пропорционально количеству введенного активного для половых желез, или гонадотропного гипофизарного вещества. Поэтому реакцию со стороны матки можно использовать для стандартизации гонадотропных препаратов (Cahen, Ardoing). Через месяц после введения гипофизарного активного вещества, через месяц после проланизации яичник инфантильного животного снова возвращается в состояние, соответствующее возрасту животного. Фолликулы его мелкие. Желтых тел нет. Обратное развитие фолликулов и рубцевание можно различить через 8 дней после прекращения проланизации. Через 14—20 дней макроскопически никаких изменений в яичнике не видно. Микроскопическое исследование обнаруживает еще несколько увеличенные фолликулы и желтые тела в состоянии обратного развития и рубцевания (Zondek).

Реактивность к гипофизарному гормону приобретает яичник с возрастом. До известного возраста гонадотропин не вызывает в яичнике реакции ускоренного созревания, как это было показано на крысах (Corey, Wiesner, Selye, Thompson), на мышах (Pfeiffer, Hooker), на кроликах (Hertz, Hisaw), на опоссумах (Moore, Morgan). Чтобы у мышей и крыс в раннем возрасте (непосредственно после молочного периода) вызвать преждевременное созревание, им нужно трансплантировать

значительно больше материала, чем более взрослым мышатам и крысенышам (Smith, Engle). Pfeiffer и Hooker вводили мышатам с дня рождения гонадотропин, полученный от беременной лошади. До 15 дня в яичнике не было никакой реакции. Между 15—20 днями яичник увеличивался в весе. Thecae internae в нем гипертрофировались. Фолликулы разрастались. Яичник крысы начинает реагировать на гипофизарную стимуляцию между 4 и 10 днями. Однако, это еще не полная реакция, свойственная более зрелому яичнику: фолликулы в нем начинают расти, но не созревают до конца.

Testis начинает реагировать на гонадотропное влияние гипофиза раньше, чем яичник.

Повторная трансплантация гипофиза вызывает у свинки эндометральную гиперплазию с кистозным растяжением желез, с образованием полипов, с очаговыми дегенерацией и омертвением. В яичнике—множественные атретические фолликулы. Эта картина весьма напоминает клиническую картину гиперпластического эндометрита, сопровождающегося мелкокистозным перерождением яичника (Hofbauer). Эндометральную гиперплазию вызывает внутрибрюшинное введение гипофизарных препаратов у собак (Putnam, Teel). Гипертрофия слизистой оболочки и мышц матки сопровождается часто акромегалию (Teel).

Человеческий гипофиз, взятый от мужчин и от женщин, вызывает эстральную реакцию у мышей не постоянно. В руках Philipp'a 11 пересадок гипофиза от женщин, умерших от родов, ни разу не вызвали эстрального состояния. Из 14 пересадок гипофиза от новорожденных и от плодов в 7 случаях реакция оказалась слабо положительной и в 7 случаях—ясно отрицательной. Гипофиз, взятый от более взрослых детей, дает более отчетливую эстральную реакцию, но не выше реакции первой степени.

Яичник, пересаженный от инфантильного животного взрослому, подвергается быстрому развитию до стадии, соответствующего возрасту носителя трансплантата, что наблюдали Foa на крольчихах и Wiesner на крысах. Пересадка взрослым кастрированным свинкам и крысам яичников инфантильных животных вызывает эстральную реакцию со стороны матки и влагалища (Long, Evans), т. е. незрелый яичник в организме взрослого животного получает импульс к преждевременной выработке фолликулина. То же преждевременное созревание прodelывает инфантильный яичник, пересаженный кастрированному самцу (Lipschütz, Voss). Однако, такое ускорение созревания в условиях трансплантации наблюдается только в том случае, когда носитель трансплантата сам вышел из детского возраста. Если это преждевременное созре-

вание связывать с гипофизарной стимуляцией, то придется определенное созревание признать и для гипофиза. С другой стороны, гипофиз крысеныша, будучи пересаженным инфантильному животному, вызывает преждевременное половое созревание не хуже трансплантированного гипофиза взрослого животного. Чтобы объяснить непонятный факт: почему же гипофиз неполовозрелого животного, вызывающий преждевременную эстральную реакцию у носителя трансплантата, не действует на яичники того же животного, Lipschütz высказывает предположение, что незрелый яичник препятствует выделению гипофизарного гонадотропного гормона. Однако, это предположение совершенно не объясняет, почему инфантильный яичник, тормозящий гипофиз того же самого животного, не оказывает аналогичного тормозящего влияния на гипофиз пересаженный. Это предположение совершенно не объясняет, почему инфантильный яичник, будучи трансплантированным взрослому животному, не только не препятствует выработке гонадотропного вещества, но сам подпадает гипофизарному стимулирующему влиянию.

Образование и функция желтого тела тоже стимулируются и регулируются гипофизом. Образование желтого тела с включенной в него яйцевой клеткой, так называемого corpus luteum atreticum отмечали в своих наблюдениях Long и Evans. Желтое тело образуется в незрелом яичнике под влиянием внутрибрюшинного введения гипофизарного экстракта, причем образование желтого тела сопровождается разрастанием в матке децидуальной оболочки в виде „плацентомы“ (Teel). Таким образом, по заключению Zondek'a, гипофиз через посредство яичника с периодически созревающим фолликулом и продукцией фолликулина, с периодически образующимся желтым телом с его влияниями на слизистую оболочку матки, осуществляет условия, необходимые для внедрения оплодотворенного яйца. Однако, созревание фолликула, атрезия его, образование желтого тела, изменения в слизистой оболочке матки в виде подготовки ее к принятию и питанию оплодотворенного яйца—совершаются циклически, с определенным чередованием процессов и с периодами покоя между каждыми двумя циклами. Значит ли это, что функция гипофиза совершается циклически? Но такая определенная периодичность в половых циклах свойственна только женскому организму. Если допустить, как это делают многие эндокринологи, что цикличность сексуальной функции определяется цикличностью функции гипофиза, то придется допустить одно из двух: или циклическую активность гипофиза мужских организмов, соответствующую половой цикличности самок, несмотря на отсутствие сексуальной цикличности у самцов, что очень

мало вероятно; или половое различие в функции гипофиза у самцов и самок, что тоже очень мало вероятно и что противоречит экспериментальным фактам.

Реакция на гипофизарное действующее вещество первой степени способствует созреванию яйцеклетки и овуляции. Реакция третьей степени, заканчивающаяся замыканием яйцевой клетки в желтом теле, препятствует овуляции. Отсюда Zondek делает вывод о выработке в гипофизе двух самостоятельных гонадотропных гормонов, направленных на регуляцию овариальной функции, — двух проланов А и В. Lipschütz считает гонадотропный гормон комплексом, состоящим даже из трех компонентов. Проланы А и В выделяются почками, особенно в большом количестве при беременности, при различных эндокринных заболеваниях, при злокачественных опухолях. Химически они считаются очень близкими, так как разделить их не удастся. Реакция от первой до третьей степени получается с одной и той же мочой в зависимости от различной дозировки. У больных гинекологическим раком, у больных, перенесших кастрацию, значительно преобладает выделение пролана А. Гормон, вызывающий созревание фолликулов, и гормон ростовый считаются не только разными, но даже антагонистическими, так как физиологическое действие пролана начинается как раз тогда, когда рост заканчивается. Однако, с такой аргументацией никак нельзя согласиться. Когда считается, что период роста организма заканчивается, это значит, что замкнулись эпифизарные костные швы, и что трубчатые кости перестали расти в длину. Однако, это вовсе не значит, что ростовые процессы остановились, т. е. что прекратились размножение клеток, гиперплазия их и пролиферация. Во-вторых, действие пролана есть тоже ростовое действие, так как оно связано с увеличением размера и с пролиферацией яичниковых клеток.

В яичнике женщины фолликулин образуется не только в фолликуле, но и в желтом теле. Не придавая в этом значения особенности самого яичника, Zondek делает следующий вывод. Если фолликулин образуется непрерывно, значит должен быть перманентный стимул к этому образованию, значит, гипофизарный гормон А у человека образуется непрерывно. Это, вероятно, так и есть, так как, если функция гипофиза и совершается циклически, то вряд ли ритм этих циклов совпадает с ритмом половых желез. Согласно воззрению Zondek'a, на фоне непрерывного образования гормона А с разрывом фолликула, а может быть, вследствие разрыва фолликула в человеческом гипофизе начинает вырабатываться гормон В. У животных фолликулин содержится только в фолликулах и не содержится в желтом теле. Отсюда вывод:

гипофиз животных вырабатывает то гормон А, то гормон В по очереди. Ритм половых циклов есть функция ритма гипофиза. Это было бы довольно стройным построением, если бы гипофиз был только у женских особей. Как же обстоит дело с мужским гипофизом? Если гормон В начинает вырабатываться после или вследствие разрыва фолликула, то не только ритм гипофиза определяет цикличность функции яичников, но и цикличность функции половых желез, в свою очередь, определяет ритм гипофизарной секреции. Опять-таки, как же обстоит дело с деятельностью гипофиза у мужских особей, у которых не разрываются фолликулы и не образуются желтые тела? Никому не приходит в голову считать гормональную деятельность гипофиза сексуально специфичной. В отношении стимуляции половых желез гипофиз самца и гипофиз самки оказываются равноценными. Однако, последователям теории „гипофиз—мотор сексуальной деятельности“ придется признать, вопреки действительности, существование женского гипофизарного гормона и мужского гипофизарного гормона.

Если гипофиз животных вырабатывает по очереди то гормон А, то гормон В, пересадка гипофиза должна вызывать, в зависимости от его секреторной фазы, или реакцию первой степени или реакцию третьей степени, т. е. созревание и разрыв фолликула или образование желтого тела, но не полную реакцию, начинающуюся, как спонтанный процесс, без всякой трансплантации, с созревания фолликула и завершающуюся образованием желтого тела. Если же признать, что трансплантация гипофиза вносит в организм фактор, стимулирующий разные органы, в том числе и яичник, к росту, к нормальной прозоплазии, то станет понятным, что фолликул созревший проделывает свой нормальный прозоплазический путь—свой цикл, завершающийся образованием желтого тела. Это ростовое, стимулирующее прозоплазию действие гипофиза, без специфического центрирования на созревающем фолликуле становится еще более вероятным, если принять во внимание, что под влиянием того же пролана разрастанию подвергается и интерстициальная ткань яичника.

Пересадкой гипофиза или проланизацией удастся на некоторое время восстановить половую активность состарившихся самок. Повторной многократной трансплантацией гипофиза можно добиться столь сильной лютеинизации, что яичник превращается в „чудовищное образование“, видом похожее на малину (*Erdbeerovarium*). Яичник мыши в таких условиях достигает размера разбухшего боба. Вместо обычных 2—8, в нем насчитываются 60—80 желтых тел. В слизистой оболочке матки выявляются черты, свойственные прегравидному

состоянию. Слизь вырабатывается всем эпителием, выстилающим влагалище, вплоть до базальных клеток. Благодаря чрезвычайному развитию желтого тела, весь яичник переполняется суданофильным жиром. До такого состояния можно довести яичник и взрослого и неполовозрелого животного. Понятно, что когда все фолликулы превращаются в желтые тела, наступает стерильность. Нечто подобное такой диффузной лютеинизации Wagner наблюдал у человека в виде массового образования лютеиновых кист в яичнике у больных опухолью гипофиза.

Реакция свинки на гонадотропный гормон гипофиза отличается от реакции крысы отсутствием фазы лютеинизации, несмотря на то, что в матке и в влагалище наступают обычные эстральные изменения. У кур гонадотропный гормон не влияет на нормальную носкость, но возвращает носкость к норме в случаях ее нарушений. Стимулирующее влияние гипофиза, выражающееся преждевременным созреванием яичников, прослежено и на птицах и жабах (Houssay, Giusti, Gonzalez). Водный экстракт лягушиного гипофиза вызывает у лягушки откладывание яиц, из которых в обычный срок развиваются нормальные головастики. В строгом смысле слова реакция лишена видовой специфичности. Однако, на лягушку гипофиз земноводных действует сильнее, чем гипофиз млекопитающих. Число овулированных яиц зависит от количества введенного гонадотропного вещества (Gallien). Для крысы крысиный гипофиз тоже оказывается активнее, чем гипофиз свинки. Гипофиз южноамериканской крысы *myopotamus* не действует на обыкновенных инфантильных крыс и не вызывает лютеинизации у крольчих (Lipschütz, Oviedo).

Экстракт гипофиза рыбы вызывает увеличение размера и веса половых органов у молодых растущих рыб (Cardoso). Подкожное введение гипофизарного экстракта вызывает овуляцию у *rana temporaria* через 18—24 часа. *Rana esculenta* тоже дает реакцию овуляции, но менее постоянно, чем *rana temporaria*. У *rana esculenta* можно вызвать овуляцию введением гипофиза от *rana temporaria* и наоборот. Но экстракт гипофиза быка для обоих видов лягушек оказывается недействительным (Rostand). Пересадка свинке гипофиза барана вызывает эстральную реакцию непостоянно. Спонтанный первый сексуальный цикл у свинок наступает, когда животное достигает веса в 300—350 г. Искусственно эстральное состояние можно вызвать у свинки в возрасте 22—32 дней при весе 130—180 г. Этот искусственный эстральный период короток. Он сопровождается кератинизацией и десквамацией влагалищного эпителия. Незрелые фолликулы проявляют избыточный рост, не разрываясь. Для того, чтобы вызвать эстральную

реакцию у свинки, гипофиза барана требуется значительно больше, чем гипофиза свинки (Gugénot, Ponse). На мышью гипофиз свинки действует так же, как гипофиз крысы, вызывая рост фолликулов, соответственно реакции первой степени, но никогда не доводя яичник до образования желтого тела. Гипофиз кролика не вызывает лютеинизации в яичнике свинки. Гипофиз свинки не вызывает лютеинизации в яичнике инфантильной крысы. Мацерат передней доли гипофиза свинки, самца и самки одинаково, даже в количестве 200 мг не доводит реакцию у крысы до лютеинизации, тогда как гипофиз крысы у крысы вызывает полный цикл эстральных изменений, будучи введенным в количестве 20 мг. У кролика лютеинизация после пересадки гипофиза свинки наступает от количества пересаженной ткани в 5 раз большего, чем от пересадки гипофиза кролика (Lipschütz, Ryers, Vinals). Гипофиз голубя и лягушки недействителен для мыши. Гипофиз собаки неактивен для обезьяны. Пересадкой голубиногo гипофиза можно вызвать увеличение матки у свинки. Но влияние его в этом отношении значительно слабее, чем влияние гипофиза млекопитающих. У неполовозрелой мыши можно вызвать эстральную реакцию гипофизом лягушки. Но для этого нужны очень большие количества гипофиза (Adams, Granger).

В свою очередь, холонокровные слабо реагируют или вовсе не реагируют на гонадотропное вещество млекопитающих. Так, *rana ripiens* не реагирует на гипофизарный гормон млекопитающих (Graeser, Grobman). Судя по числу яйцевых клеток в яйцеводе *rana ripiens*, гипофизарный гонадотропный фактор млекопитающих и гонадотропный фактор сыворотки беременной лошади овуляторной реакции у лягушки не вызывают (Langan).

Создается впечатление видовой специфичности гонадотропного гипофизарного гормона. Однако, вполне возможно, что дело не в видовой специфичности именно гормона, а в том, что при пересадке гипофиза далекого вида или при введении экстрактов или мацератов от далекого вида трансплантат вызывает более энергичную реакцию, как всякая чужеродная ткань и всякий чужеродный белок, и подвергается более быстрому разрушению в организме носителя трансплантата.

Известно, что гормон желтого тела подготавливает слизистую оболочку матки для принятия оплодотворенного яйца, т. е. гормон желтого тела есть обязательный фактор наступления беременности. Во время вынашивания плодов овуляция останавливается, так как присутствие оплодотворенного яйца, потом эмбриона, потом плода и присутствие персистирующего желтого тела беременности препятствуют росту и созреванию

фолликула. Если
ного гормона. С
ность прерывае
гипофиза вызы
живается выз
клетки в трубу
ными, но ч
тым телом
желтые тела. У
во время беремен
физарного гормо
прерывается, — соз
Попытка вызвать
тацией гипофиза
значения гипофиз
женщины и у жив
в разные периоды
нии периодов извес
ным раздражителя
живается во время
У лошади содержа
чивается только в
с первых недель бе
вызывает положе
яичника. К третьему
в крови достигает 1
ние месяцы беремен
синих и 8000 мышин
чество гонадотропно
forme достигает 20
999000 мышинных е
M. Hinglais).
Гонадотропный го
ридинового пузыря у
Как и фолликулин,
плода. Содержание г
жидкости непостоян
около 150 крысиных
гормон еще содержи
и гипофизарный го
выделение гормонов
Оно прекращается
говой жидкости гипос
зарногo гормона в
женности, осложнен
57—36

фолликула. Если искусственно создать избыток гипофизарного гормона, способствующего росту фолликулов, беременность прерывается. Пересадка мыши 0,05—0,1 г коровьего гипофиза вызывает выкидыш. В яичнике при этом обнаруживается разорвавшийся фолликул с переходом яйцевой клетки в трубу. Иногда яйцевые клетки сохраняются интактными, но чаще подвергаются дегенерации. Наряду с желтым телом обнаруживаются вновь образовавшиеся мелкие желтые тела. У женщины, в противоположность животным, во время беременности накапливается в организме много гипофизарного гормона. Несмотря на это, беременность не прерывается, — созревания фолликул при этом тоже нет. Попытка вызвать искусственный аборт у женщины трансплантацией гипофиза не удается. Это сопоставление различного значения гипофизарного гормона во время беременности у женщины и у животных, эта разница реактивности яичника в разные периоды его жизни наводят на мысль о существовании периодов известной рефрактерности яичника к его обычным раздражителям. Гипофизарный гормон в крови обнаруживается во время беременности у женщины и у лошади. У лошади содержание гипофизарного гормона заметно увеличивается только в первые месяцы беременности. У женщины с первых недель беременности сыворотка в количестве 0,1 см³ вызывает положительную реакцию со стороны мышинного яичника. К третьему месяцу беременности количество гормона в крови достигает 11000 мышинных единиц на литр. В последние месяцы беременности в сыворотке определяются 1900 крысиных и 8000 мышинных единиц гипофизарного гормона. Количество гонадотропного гормона в сыворотке при *mole hydantiforme* достигает 2000—10000 кроличьих единиц и 333000—999000 мышинных единиц в литре (Brindeau, H. Hinglais, M. Hinglais).

Гонадотропный гормон обнаруживается в экссудате кантаридинового пузыря у беременных (Heim).

Как и фолликулин, гипофизарный гормон переходит в кровь плода. Содержание гипофизарного гормона в околоплодной жидкости непостоянно. В крови из пуповины оно составляет около 150 крысиных единиц. В первые дни после рождения гормон еще содержится в крови ребенка. И фолликулин, и гипофизарный гормон переходят в мочу. Максимальное выделение гормонов падает на первые месяцы беременности. Оно прекращается через 8 дней после родов. В спинномозговой жидкости гипофизарный гормон не обнаружен, в слюне обнаружен в следах. Ehrhardt указывает на переход гипофизарного гормона в цереброспинальную жидкость при беременности, осложненной эклампсией.

У человекообразных обезьян и у низших обезьян во время беременности фолликулин и гипофизарный гормон тоже выделяются почками. Мыши, крысы, крольчихи, собаки, коровы, свиньи, слоники при беременности гипофизарного гормона не выделяют. У лошади гипофизарный гормон А выделяется в первые месяцы беременности, гипофизарный гормон В не выделяется, как и у остальных животных. При патологической беременности с интоксикацией и эклампсией содержание гипофизарного гормона в моче больше, чем при беременности нормальной. В 1 см³ мочи определяются до 50 мышинных единиц. Особенно много гормона выделяется при пузырном заносе и при хорионэпителиоме.

В норме в спинномозговой жидкости гонадотропный гормон не обнаруживается. В случаях гиперфункции гипофиза гормон в спинномозговой жидкости содержится только в тех случаях, когда он обнаруживается в моче. В этих случаях концентрация его всегда ниже, чем в крови. В вентрикулярной жидкости в норме гонадотропного гормона тоже нет. Он скопляется там в большем количестве, чем в крови и в моче, у больных гиперфункцией гипофиза. Из 20 случаев мозговых опухолей гонадотропный гормон в вентрикулярной жидкости был обнаружен у 9 больных, из 15 случаев неопухолевых мозговых заболеваний — у 3 больных. Ясную реакцию на гонадотропный гормон дает вентрикулярная жидкость при фронтальном арахноидите, при аневризме внутренней сонной артерии, при сфеноидальном менингизме (Monnier). Выделение гонадотропного гормона усиливается в климактерическом периоде и после кастрации. Связь этого усиления выделения с нарушением секреции половых желез устанавливается ex juvantibus. Введение таким субъектам фолликулина или бензоата гидрофолликулина ограничивает выделение гонадотропного гормона (Jones, Simonnet). Аналогично действие прогестерона (Laroche, Simonnet, Bonpart). Гонадотропный гормон выделяется нередко при гипертонии (Dicker). Выделение гонадостимулина при злокачественных опухолях постоянно только в случаях локализации опухолей в половой системе (Zondek, Engle). Пролан в моче обнаруживается у трети больных акромегалией — у мужчин и у женщин одинаково. Пролан выделяется почками у больных хроническим высоким внутричерепным давлением (Krauss).

При недостаточности половых желез гипофиз проявляет большую гонадостимулирующую активность. Пролан выделяется в большом количестве в климактерическом периоде и после кастрации. В опытах парабриоза при сшивании нормального животного с кастрированным в половой системе нормального партнера возникает реакция стимуляции, как

после гипофизарной трансплантации (Kalas, Перельман). После частичной кастрации с оставлением небольшого кусочка яичника в половых органах и в течении половых циклов наблюдаются те же изменения, что и при парабиозе с кастрированным животным. Гипофиз животного после частичной кастрации проявляет большую гонадотропную активность (Lip-schütz).

Преждевременное половое созревание, вызванное искусственно стимуляцией гипофизарным гормоном, отлично от натурального, приходящего с возрастом. Под влиянием пролана у инфантильных крыс, несмотря на эстральное состояние, вызванное проланом, ни при искусственном, ни при естественном оплодотворении беременности не наступает. Проланизация не доводит фолликула до разрыва у молодых крольчих. Энергичная проланизация неполовозрелых крольчих приводит к дегенерации герминативных клеток, так что наступление беременности в зрелом возрасте оказывается затрудненным (Mahnert). Aron говорит, что, хотя влияние гипофиза на половые железы не вызывает сомнения, но теория о роли гипофиза как мотора половой функции „опережает факты“. У свинки под влиянием трансплантации гипофиза наступает только раннее созревание фолликулов. Но в созревшем преждевременно фолликуле гипофиз задерживает лютеинизацию. Созревание фолликула завершается не образованием желтого тела, как при спонтанном созревании, но атрезией с разрастанием соединительной ткани. У очень молодых свинок большое количество пересаженной им гипофизарной ткани вызывает только незначительную гиперплазию интерстициальной ткани. У взрослых свинок после пересадки гипофиза интерстициальная ткань гиперплазируется, клетки thecae folliculi набухают, зрелые фолликулы подвергаются дегенерации. После длительного применения гипофизарных препаратов в яичнике заметно разрастается межуточная ткань. Сохраняются только мелкие незрелые фолликулы. Реакция яичника свинки на имплантацию гипофиза, на введение мочи беременных и плацентарных и гипофизарных экстрактов одинакова (Aron). У крольчихи в 400—500 г весом даже большие количества гипофизарного и мочевого гонадотропного гормона не вызывают реакции со стороны яичника. При отсутствии реакции со стороны яичника нет и изменений в матке и в влагалище. Эстральная реакция на гипофизарный гормон начинается у крольчих в более взрослом возрасте, когда они достигают веса в 700—800 г (Brindeau). Малые дозы гипофизарного вещества, вводимые ежедневно, не увеличивают числа созревающих фолликулов в яичнике крольчихи, но вызывают разрастание межуточной ткани.

Приведенные данные, которые свидетельствуют о существовании известной функциональной связи между гипофизом и яичниками, показывают, однако, что представление о гипофизе как о натуральном моторе половой функции, как о факторе первенствующего значения весьма преувеличено. Правда, что недостаточность гипофиза у человека связана с нарушением половой функции. Правда, что экстирпация гипофиза в условиях эксперимента вызывает атрофию половых желез и прекращение овариальных циклов. Однако, половая функция вообще легко расстраивается не только при заболеваниях или недостаточности гипофиза, но и при заболеваниях других желез внутренней секреции и при многих патологических состояниях, не имеющих отношения к внутренней секреции. Аменоррея и импотенция — частые спутники базедовизма, микседемы, диабета, надпочечниковой недостаточности. Аменоррея и импотенция наступают без всяких „эндокринных корреляций“ при нарушениях питания и общего состояния здоровья любого происхождения. С другой стороны, недостаточность гипофиза есть одна из патологических форм, сопровождающаяся, не только атрофией и недейтельностью яичника, но и атрофией и недейтельностью целого ряда органов и систем, имеющих и не имеющих прямого отношения к внутренней секреции.

Правда, что гипофизарное активное вещество стимулирует секреторные и пролиферативные процессы в яичнике. Но так же гипофизарное активное вещество стимулирует вообще ростовые и пролиферативные процессы в организме, отнюдь не ограничивая поля своей деятельности яичником. Специфично не действие гипофиза, но реакция яичника. Специфичен не гипофизарный гонадотропный гормон, или гипофизарный овариостимулин, но специфична реакция яичника на универсальный ростовый раздражитель, подобно тому, как специфична желчеобразовательная реакция печени, сократительная реакция мышцы, секреторная реакция молочной железы. Как ни на какое раздражение специфическое и неспецифическое мышца не может реагировать секрецией желчи или молока, как ни на какое раздражение специфическое и неспецифическое печень не может реагировать сократительной реакцией, так и яичник на гипофизарное раздражение реагирует усилением своей физиологической функции — выработкой фолликулина, образованием зрелого фолликула с яйцевой клеткой, образованием желтого тела, продукцией гормона желтого тела. Реакция яичника на гипофизарное раздражение в значительной мере определяется состоянием самого яичника, не только характером раздражителя. Так, яичник взрослого животного в состоянии дать полную реакцию эстрального цикла, завершающуюся ее натуральным концом — лютеинизацией. Яичник

неполовозрелого животного, неготовый по возрасту животного к половым циклам, не в состоянии реагировать полным развитием эстральных изменений. Тогда реакция на то же самое раздражение ограничивается пролиферацией текальных клеток и интерстициальной ткани без завершения в виде лютеинизации, доступной только взрослому яичнику. Вряд ли, действительно, гипофиз вырабатывает три или два самостоятельных гормона, предназначенных специально для регуляции функции яичника. Вряд ли гипофиз вырабатывает даже гормон, специфический для яичника. Но гиперсекреторная, гипертрофическая и гиперпластическая реакция со стороны яичника есть одно из проявлений общей реакции на гипофизарный гормон, подобно тому, как, например, усиление фагоцитоза и сокращения матки представляют собой два различных проявления в ответ на одно и то же вещество, вырабатываемое гипофизом и стимулирующее контрактильные и моторные реакции.

Мужская половая железа. Влияние гипофиза на мужскую половую железу по типу то же самое, что и влияние его на яичник. Пересадка гипофиза вызывает значительное увеличение веса половой железы и вследствие этого увеличение размера вторичных половых органов. У кастрированных самцов, как и у кастрированных самок, гипофизарное активное вещество на вторичные половые признаки не влияет. Таким образом, вероятно, что реакция со стороны вторичных половых органов наступает в результате секреторной стимуляции половых желез. Влияние длительной гипофизарной гипергормонизации на половую железу очень молодых самцов, как и влияние на яичник очень молодых самок, неопределенно. Оно выражается образованием в базальном слое в некоторых канальцах переходных форм от недифференцированных герминативных клеток к сперматогониям с темным ядром с пылеобразным распределением хроматина. Это влияние выражается появлением фигур клеточного деления. Однако, в других канальцах той же самой железы никаких изменений не наблюдается. Общий вид канальца соответствует строению половой железы, свойственному данному молодому возрасту. У животных постарше, например, у крысенышей в возрасте 20 дней, под влиянием гипофизарного гормона в тестикулярных канальцах, бывших сомкнутыми, обозначается просвет. Наряду с недифференцированными и переходными формами обособляется начало сперматогенеза. В очень молодом возрасте, в очень недифференцированной половой железе интерстициальная ткань на гипофизарное раздражение тоже еще не реагирует. Но в железе, более или менее созревшей, гипофиз вызывает разрастание интерстициальной ткани (Boeters, Fels, Steinach, Kun). В еще более зрелом возрасте переднедолевой гормон

гипофиза ускоряет сперматогенез и стимулирует к пролиферации лейдиговские клетки. У молодых животных влияние сосредоточивается преимущественно на сперматогенном эпителии. У взрослых сперматогенная ткань, вполне дифференцирована и развитая, на гипофизарное воздействие реагирует мало. Интерстициальная ткань подвергается тем большей гиперплазии, чем дольше животное держится в состоянии гипергормонизации (Biol).

Усиление роста половых органов наступает у самца мыши после пересадки гипофиза овцы (Vees, Loewe). Ежедневное в течение 10 дней введение самцам крысенышам в возрасте месяца по 0,7 см³ мочи беременных способствует увеличению размера половых органов. Канальцы epididymis выстилаются высоким мерцательным эпителием с длинными ресничками. Мышечный слой утолщен. Также утолщены стенки семявыносящего протока. Клетки семенных пузырьков укрупняются и проявляют признаки усиленной секреции. В простатической и препуциальных железах — большое число митозов и признаки усиленной секреции (Bang). Число фигур клеточного деления в семенных пузырьках значительно увеличивается под влиянием введения мочи беременных и у более взрослых животных (Laurent).

Мочевой гонадотропный гормон увеличивает размер половой железы за счет гиперплазии интерстициальных клеток у обезьян. Клетки интерстиция выглядят крупными. Протоплазма их сильно вакуолизирована. Ядро велико и бледно. Осмиривание выявляет большое число жировых включений в протоплазму. Наряду со стимуляцией половых желез, в семенных пузырьках и в предстательной железе обнаруживаются признаки усиленной секреции (Courrier, Gros).

У селезней сперматогенез начинается не раньше 5-го месяца жизни. Гипофизарным экстрактом можно ускорить наступление сперматогенеза у утят (Schockaert). Вес половой железы молодого петуха увеличивается от введения гипофизарного вещества до 40-кратного. Микроскопия такой железы показывает разрастание сперматогенного эпителия и энергичный сперматогенез (Schockaert). Повторным введением сыворотки беременной лошади, содержащей гипофизарное гонадотропное вещество, удается преждевременно превратить цыплят в петухов с быстрым ростом гребня и бородки, с развитием петушиного голоса и петушиных повадок — агрессивности, драчливости (Martins).

Оживлением секреции половых желез у старых животных объясняется соматическое и психическое омоложение, наблюдаемое иногда у старых животных после гипофизарной имплантации (Steinach, Kun).

Пересадка передней доли гипофиза вызывает увеличение размера половой железы у самца жабы за счет разрастания интерстициальной ткани, за счет расширения канальцев и усиления сперматогенеза (Houssay, Gonsalez, Giusti). Гипофиз обеспечивает компенсаторную гипертрофию остатка половой железы после неполной кастрации у жаб. Остаток железы, сохранившийся после неполной кастрации у гипопизектомированных жаб, подвергается атрофии с гибелью сперматогенного эпителия. Наоборот, пересадка передней доли гипофиза ускоряет регенерацию тканей половой железы из кусочка, оставшегося после неполной кастрации (Houssay, Gonsalez).

Удобным объектом для изучения влияния гипофиза на половую железу является альпийский сурок, у которого половая активность характеризуется вполне определенной периодичностью. Во время спячки у сурка в тестикулярных канальцах остаются только сперматогонии и сперматоциты. Клетки интерстициальной ткани мелкие и сильно пигментированы. Перед пробуждением от спячки половая железа увеличивается. В ней появляются сперматозоиды. Гонадотропное вещество гипофиза, введенное спящему сурку, вызывает увеличение размера половой железы. Интерстициальные клетки выглядят крупными, светлыми, мало пигментированными. В них содержится фуксинофильная и осмирующаяся зернистость. В канальцах, как при спонтанном пробуждении, обнаруживаются готовые сперматозоиды. Наряду с стимуляцией и увеличением размера половой железы гипертрофируются и вторичные половые органы—epididymis, prostata, семенные пузырьки (Courrier, Gros).

Повторная имплантация гипофиза восстанавливает вторичные половые признаки у бомбинатора после кастрации, даже в случае кастрации давней. У кастрированных свинок аналогичное влияние гипофизарного гормона на вторичные половые признаки удается наблюдать только в условиях предварительной сенсibilизации тестикулярным гормоном. Восстановление вторичных половых признаков гипофизарным гормоном у свинок самцов удается только после совсем недавней кастрации (Moszkowska).

Как было уже упомянуто, реактивность к гипофизарному гормональному воздействию появляется в testis в определенном возрасте. Testis очень молодого животного на гипофизарную стимуляцию не реагирует, как не реагирует на нее и очень молодой яичник. В testis реактивность к гипофизарному гормону появляется раньше, чем в яичнике. Testis крысеныша начинает реагировать на гонадотропин лошадиной сыворотки около 6-го дня жизни крысеныша. Реактивность

увеличивается до 14-го дня. Максимального увеличения веса при введении лошадиного гонадотропина, начиная со дня рождения, testis достигает между 14 и 18 днями, остальные вторичные половые органы—около 26-го дня, если сравнивать их с весом соответственных органов контрольных крысенышей того же возраста (Price, Oritz).

Как по отношению к самкам, так и по отношению к самцам, известную роль при имплантации гипофиза играют степень видовой близости и степень видового несходства животных. Увеличение веса половой железы жабы удается только при имплантации гипофиза жабы. Увеличения не наступает после пересадки гипофиза не только млекопитающих и птиц, но и гипофиза лягушки (Houssay, Lascano-Gonsalez, Giusti).

Герминативная и интерстициальная ткани мужской половой железы впадают в состояние атрофии в результате гипofизектомии. Атрофии при этом подвергаются и вторичные половые органы (Evans, Collip, Freund, White). При медленном разрушении гипофиза раденом атрофия половой железы начинается с 15-го дня после введения в турецкое седло радия. Атрофия и дегенерация половой железы выражаются пикнозом, гиалинизацией, образованием симпластов из сперматидов. Эти симпласты включают до 100 ядер. Интерстициальная ткань замещается рубцовой. Epididymis запустевает (Lacassagne, Nyka). В значительной степени атрофируется половая железа у самцов лягушек после гипofизектомии. Удаление одной передней доли гипофиза меньше отражается на состоянии половой железы, чем полная гипofизектомия. Контрольное испытание с прижиганием серого бугра и с сохранением гипофиза нетронутым показало, что атрофия половой железы обуславливается именно выпадением гормональной функции гипофиза, не повреждением нервных центров (Houssay, Lascano). У птиц—петухов и селезней—половые железы подвергаются такой же атрофии, как половые железы млекопитающих (Hill, Parkes, Benoit).

Многочисленные данные последних лет показали, что репродуктивная способность многих холоднокровных, птиц и млекопитающих меняется в течение года с изменением длины дня. Не у всех млекопитающих это влияние выражено. Так, у свинки (Dempsey, Myers, Joung, Jennison), у кролика (Smelser, Walton, Wheaten), у ежа (Allonson, Deangle), у белки (Wells), у дикой крысы (B. Meyer, R. Meyer) репродуктивная способность от экспериментального изменения длительности и интенсивности освещения не меняется. Но у енота (Bissonnette, Coech), у хорька (Bissonnette) с удлинением дня после зимы наступает эстральная реакция. У кошки энергичное

Судьба половых

В главе о химии половых гормонов описано влияние этих соединений на организм, но и в других тканях, не ли все эти соединения свои половые железы, или органы, претерпевают изменения, связанные с изменением длины дня. В железах, в которых происходит процесс выработки половых гормонов, возможно

освещение зимой вызывает эстральную реакцию в анэстральном периоде (Dawson). Непрерывное освещение в течение двух недель приводит луговую мышь в эстральное состояние (Baker, Ranson). Так же реагирует на длительное освещение белая мышь *paramyscus* (Whitaker). У крысы, подвергнутой длительному освещению, ороговевает вагинальный эпителий (Browman). У крысеныша, постоянно живущего в освещенном помещении, раскрытие влагалища наступает на 6 дней раньше, у крысеныша, живущего в темноте, — на 16 дней позже, чем у крысеныша, живущего в обыкновенных условиях чередования ночи и дня (Fiske). У молодых половозрелых самок, непрерывно освещаемых, значительно затягивается эстральная фаза цикла и незначительно — диэстральная. У самок, скрытых от света, затягивается метэстральная фаза. Размер яичника у крысеныша от непрерывного освещения увеличивается, по сравнению с размером его у крысенышей, живущих в обыкновенных условиях, и особенно по сравнению с размером его у крысенышей, живущих в темноте. Так же изменяется и размер гипофиза. Помимо этого, условия освещения изменяют и цитологический состав гипофиза (Pomerat). Fiske объясняет влияние освещения на половое развитие влиянием его на гипофиз — стимуляцией выработки гонадотропного гормона. Такое же объяснение этому влиянию дает и Benoit на основании опытов с селезнями.

О взаимоотношении половых желез и надпочечника см. главу о надпочечниках.

Судьба половых гормонов в организме

В главе о химии половых гормонов было сказано, что эстрогенное влияние свойственно ряду соединений. Многие из этих соединений обнаруживаются не только в половых железах, но и в других тканях и жидких средах организма. Можно ли все эти соединения считать специфическими гормонами половых желез, или же половая железа вырабатывает один свойственный ей специфический гормон, который, будучи выделенным в кровь и придя в контакт с разными органами, претерпевает химические изменения и в таком виде попадает в руки исследователя? На этот вопрос сейчас нельзя ответить. С одной стороны, возможно образование в железе одного — двух (как фолликулин и прогестерон яичника) специфических веществ, структура которых меняется в процессе взаимодействия их с другими органами, причем некоторые из этих изменений не лишают их специфического гормонального свойства. Но, с другой стороны, не исключена возможность образования ряда однотипных, био-

логически близких, химически похожих, но не тождественных соединений.

Как уже было упомянуто, гормонально активные вещества, выделяемые непосредственно из половых желез и из других сред, например, из крови и из мочи, не совсем одинаковы. Это делает вероятным предположение, что половые гормоны подвергаются в организме некоторым превращениям. В конце концов, отработанные продукты их в свободном виде или в виде парных кислот выделяются.

Большая часть женского гормона, введенного в организм, перерабатывается в самом организме. Так, фолликулин, введенный крысе под кожу, на короткое время появляется в крови, потом исчезает быстро из крови и не появляется в моче. Это исчезновение фолликулина совершается одинаково у самцов и у самок. У беременных крыс введенный фолликулин исчезает еще быстрее. Так же исчезает введенный парентерально фолликулин из крови беременных и небеременных кроликов. У свинки, у которой бывает иногда спонтанное выделение фолликулина почками, введенный фолликулин тоже частично выводится почками. У собаки введенный фолликулин быстро исчезает из крови. В моче такой собаки фолликулин обнаруживается непостоянно и в небольшом количестве (Штамлер). После введения в вену собаке 250000 единиц α -эстрадиола через короткое время в крови его не остается. В печени, кишке, селезенке, в печеночной крови эстрогенного вещества тоже не обнаруживается (Cantaroff, Parchkis, Jakoff, Hensen).

Некоторые экспериментальные данные указывают на печень, как на возможное место разрушения или инактивации эстрогенов. Печень собаки, крысы, кролика, мыши, свинки, лягушки, как и бесклеточный печеночный экстракт, инактивируют эстроген (Silberstein, Zondek, Navratil, Heller, Engel). Эстроген, пропущенный через сердечно-легочный препарат, сохраняет силу. Но эстроген, пропущенный через сердечно-легочно-печеночный препарат, оказывается инактивированным (Israel). Эстроген, введенный так, что прежде чем он попадает в общую циркуляцию, он должен пройти порталную систему, действует значительно слабее или не действует вовсе. Так, не оказывают влияния или оказывают влияние слабое эстроген, введенный в селезенку (Segaloff, Nelson), эстроген, имплантированный в селезенку в твердом виде, яичник, трансплантированный в селезенку (Golden, Severinghaus, Biskind, Mark). Но эстроген, вводимый в селезенку в условиях экспериментального повреждения печени, действует значительно сильнее, чем без повреждения печени. У больных с неполноценной печенью эстроген, принятый per os, оказывает

более сильное влияние, чем у больных без недостаточности печени (Talbot, Pinkus, Martin, Glass, Biskind, Железняк). Таким образом, получается впечатление, что нормальная печень выбирает из крови эстроген и подвергает его разрушению или какой-то инактивации.

Но не исключена и другая возможность. Несколько теоретических предпосылок для доказательства этой другой возможности. У человека и у собаки собственный и экзогенный эстроген выделяется желчью (Cantaroff). Введенный в двенадцатиперстную кишку эстроген тоже обнаруживается в желчи. Введенный в селезенку эстроген не появляется в моче, но появляется в faeces. Много эстрогена после ввеного введения его собаке обнаруживается в желчном пузыре. На основании этих данных, Cantaroff, Parchkis, Rakoff, Hanson высказывают такое предположение: „эстроген выбирается из крови печенью, переводится ею в неактивную форму, хранится в пузыре, постепенно реактивируется и в таком виде снова по-немногу переходит в кровь“. Возможно, по мнению этих авторов, что эстроген подвергается кишечно-печеночной циркуляции, подобно желчным кислотам, частично разрушаясь, частично переходя в неактивное соединение.

Тестостерон и метилтестостерон при введении их в кровь и под кожу влияют на кастрированных крыс одинаково. Но при энтеральном введении тестостерон теряет активность, тогда как метилтестостерон ее сохраняет. То же происходит при введении их в селезенку, откуда они всасываются по воротной системе, т. е. проходят через печень. Метилтестостерон остается активным, тестостерон инактивируется (Burrill, Green). Вероятно, метилтестостерон в меньшей степени подвергается инактивирующему влиянию печени. Дезоксикортикостерон не проявляет андрогенного влияния на кастрированных крыс при вшивании его в твердом виде в брыжжейку, т. е. в условия всасывания через порталную систему (Burrill, Green).

Если печень в норме фиксирует и инактивирует половые гормоны, то понятно, что в условиях недостаточности печени гормоны должны проявлять большую активность. Клиническое наблюдение подтвердило это предположение. Так, у больных циррозом печени введенный эстроген почти целиком выделяется почками (Glass, Soll, Edmondson). В эксперименте способность печени к инактивации полового гормона теряется при дегенерации печени, вызванной четыреххлористым углеродом (Talbot). Если окислительная система печени заторможена цианистым калием, инактивации эстрогена не происходит (Heller). Значительно страдает инактивация гормона печенью при В-авитаминозе. Если кристаллы эстрогена вшить в селезенку кастрированной крысы на полноценном пищевом рационе,

половая система остается в анаэстральном состоянии, т.е. гормон из селезенки на нее не действует. При лишении крысы витамина В, по мере развития гиповитаминоза, крыса приходит в эстральное состояние, т.е. всасывающийся из селезенки гормон проходит печень без инактивации. После коррекции диеты дрожжами снова наступает анаэстральное состояние, — снова гормон при пассаже через печень подвергается инактивации (M. Biskind, R. Biskind).

Частично половые гормоны, подвергшиеся в организме большому или меньшему изменению, выделяются почками. Считается, что большая часть стероидных компонентов мочи происходит из веществ, вырабатываемых половыми железами. Содержание их уменьшается после кастрации. Но, несмотря на отсутствие половых желез, почки продолжают выделять стероиды. Например, Hirschmann выделил из мочи кастрированной женщины дегидро-изо-андростерон, андростерон, α -3-этиохоланон-17, прегнандиол, холестерин, несколько 17-кетостероидов. Из нормальной человеческой мочи Engel, Thorn и Levis выделили 5 стероидных соединений: холестерин, андростерон, прегнандиол, транс-дигидроандростерон, этиохоланон. Мужской половой гормон выделяется почками у многих животных. Особенно много андростерона выделяют люди. Интересно, что мужчины и женщины выделяют его приблизительно в одинаковом количестве. Среднее суточное выделение андростерона у мужчин составляет 40—100 единиц, у женщины — 30—100 единиц. В моче у коня в литре содержатся 8 единиц андростерона, у кабана — 4, у быка — 1 (Roch). Самка шимпанзе выделяет разное количество полового гормона в отдельные периоды сексуального цикла. Много гормона выделяется в фазе набухания половых органов. Количество гормона уменьшается во время менструации и снова увеличивается после прекращения кровотечения. Андроген в моче самца шимпанзе обнаруживается нерегулярно. У самца постоянно выделяется небольшое количество эстрогена. Макаки выделяют андрогена приблизительно столько же, сколько шимпанзе (Fish, Joung, Dorfman). Свинки самцы выделяют почками мужской и женский половые гормоны. У свиней неполовозрелых и азооспермичных андрогена в моче нет или его очень мало, в моче сильных производителей — особенно много (Фаермарк).

После введения эстрогена лишь незначительная часть его выделяется почками. Так, Heard и Hoffmann вводили мужчинам внутримышечно по 250 мг эстрадиола. В моче был обнаружен неизмененный эстрадиол — 3,9% от введенного количества, и эстрадиол, окисленный в эстрон, — 6,4% от введенного количества. Таким образом, 90% введенного в организм эстрадиола инактивируются и в мочу не попадают.

Возможно, что андростерон есть лишь одна из форм выделения вырабатываемого половой железой тестостерона. После введения тестостерона людям с половой недостаточностью часть его выделяется в виде андростерона. После введения тестостерона животным неизмененного гормона в моче не оказывается. Переход тестостерона в андростерон происходит путем присоединения 4 атомов водорода в кольце А в положениях 2, 3 и 5. 17 атом углерода теряет 2 атома водорода. Такой переход сопровождается частичной потерей активности, т. е. единица тестостерона весит 15 микрограммов, единица андростерона — 30 микрограммов.

Некоторая часть полового гормона выделяется кишечником. Viley и Hammond в исследовании источников витаминов В и С добавляли к пище цыплят *faeces* коровы. У подопытных цыплят ускорялся рост гребня, что навело авторов на мысль о наличии в *faeces* андрогена. При проверке этого случайного наблюдения оказалось, что *faeces* коровы и их спиртовой экстракт ускоряют рост гребня и задерживают развитие *testis* и яичника. Из 1 г высушенных *faeces* спирт и хлороформ извлекают количество гормона, соответствующее 16 микрограммам ацетата тестостерона. Но странным образом андроген выделяется кишечником только у коровы, так как в *faeces* быка андрогенно активного вещества не оказалось.

Ростовое значение половых гормонов и эстрогенных веществ

Ростовое влияние половых гормонов наиболее выражено по отношению к развитию вторичных половых признаков и к органам, связанным с половой системой, как молочные железы. По отношению ко всей половой системе и к некоторым другим системам организма можно говорить о влиянии половых гормонов не столько на рост, сколько на возрастную дифференцировку.

Ростовое влияние фолликулина распространяется далеко за пределы высших животных. Например, у растений, фолликулин способствует более раннему цветению, как бы ускоряя у них наступление полового созревания. В моче беременных содержится какое-то химически недифференцированное безазотное вещество, ускоряющее рост пшеничных ростков (Köstner).

Дигидрофолликулин усиливает рост кишечной палочки в культуре. Сравнение влияния дигидрофолликулина на кишечную палочку и на бактерии тифа, паратифа А, паратифа В и стафилококка показало как будто избирательное влияние дигидрофолликулина на кишечную палочку. В высокой концентрации половой гормон, наоборот, задерживает рост бактерий

в культуре (Portes, Lantz, Krajewitch). *Trichomonas vaginalis* лучше растет в культуре в присутствии небольшого количества прогестина (Stein Core). С таким благоприятным действием половых гормонов на рост бактерий некоторые исследователи пытаются связать некоторые заболевания, как обострения заражения *trichomonas vaginalis* во время менструации и беременности, как часто бывающий у беременных колибациллез.

В присутствии фолликулина в среде быстро растут и размножаются дафнии (Нат. Медведева). „Как в первом, так и во втором поколении фолликулиновые дафнии оказались более плодовитыми, чем нормальные. Так, во втором поколении, количество рождений молодняка, приходящееся в среднем на одну самку, в каждой линии составляет 144, 150, 153 и 202 дафнии, тогда как в контрольной серии в среднем на одну самку каждой из пяти линий приходятся 63, 65, 73, 69 и 75 дафний. Увеличение потомства при воздействии фолликулином происходило за счет большого количества молодняка в каждом рождении, так и за счет увеличения числа самих рождений. Так, в фолликулиновых линиях каждая дафния давала в среднем от 14 до 19 рождений, тогда как дафнии в нормальных линиях давали в среднем максимум 14 рождений. Минимальное количество особей, приходящееся в среднем на одно рождение фолликулиновых дафний (9,8), превышало самое большое число особей (6,0) приходящееся в среднем на одно рождение нормальных животных“. „Что касается поколения, то каждая подопытная дафния в течение своей жизни дала больше молодняка, чем каждая нормальная (среднее от трех фолликулиновых дафний составляет 179, а от пяти нормальных—123), несмотря на то, что число рождений у фолликулиновых дафний было меньше, чем у нормальных. Более многочисленное потомство фолликулиновых дафний обусловлено большим числом молодняка в каждом рождении. Так, на одно рождение фолликулиновой дафнии в среднем приходилось от 12 до 19 штук молодняка, у нормальных же—от 7 до 11“ (Нат. Медведева).

В 1932 г., т. е. когда половые гормоны еще не были известны и получены в химически чистом виде, из фолликулярной жидкости органическими растворителями было извлечено какое-то активное вещество, которое ускоряет метаморфоз головастика. Лягушки формируются без уродств, пропорциональными, только более мелкими, чем лягушки, метаморфозирующие спонтанно.

При описании симптомов ранней кастрации было указано, что одним из симптомов гормонального выпадения является запаздывание замыкания эпифизарных швов, что ведет к избыточному росту в длину.

Однако, нередко животные после ранней кастрации отстают в росте. Получается впечатление, что половые гормоны скорее способствуют росту в длину. Но пропионат тестостерона при длительном применении несколько задерживает рост. Задержка роста, вызванная кастрацией, может быть ликвидирована введением малых доз гормона. Но введение пропионата тестостерона в дозе, превышающей 50 γ в день, еще больше задерживает рост, заторможенный кастрацией (Rubinstein, Salomon).

Значение половых желез для роста скелета у животных, повидимому, очень невелико. Некоторые исследователи вообще отрицают это значение и считают, что кастрация не вызывает существенного нарушения роста скелета у млекопитающих (Engel, Moore). Введение крысенышам небольшого количества пропионата тестостерона со дня рождения не отражается заметно на росте их скелета. Только несколько ускоряется появление os penis и эпифиза бедренной tuberositas. Согласно с этими данными, и ранняя кастрация крысенышей самцов не отражается на росте их скелета (Turner, Lachmann, Hellbaum).

По данным Natai, через 120—170 дней после кастрации трубчатые кости крысы оказались чуть-чуть длиннее трубчатых костей контрольных крысенышей того же возраста. По данным Tang'a, наоборот, после кастрации кости оказались несколько короче, — плечевая — на 2%, бедренная на 5% короче, чем у контрольного самца того же возраста. По данным Lawless'a через 65—86 дней после кастрации разницы в длине плечевой кости у нормальных и кастрированных крыс совсем не было. Бедренная кость у кастрированного животного оказалась несколько короче. По данным Pomerat и Сое, нормальная годовалая крыса весит в среднем 311 г, кастрированная — 280. Индивидуальные колебания в обеих группах одинаковы. Средний размер всех трубчатых костей у кастрированных крыс на 3,8% меньше. Замыкание эпифизарных швов у кастрированных и нормальных крыс происходит в одно время.

При энхондральной оссификации новый хрящ образуется из герминативного слоя хряща. Хрящевые клетки располагаются колоннами и в известном периоде развития подвергаются гипертрофии. Гипертрофированные клетки кальцинируются, разрушаются элементами костного мозга и замещаются первично костными элементами. Эта первичная кость постепенно рассасывается костным мозгом. Замедление роста или ускорение регресса и резорбции хряща приводит к сужению и прогрессирующему замыканию хрящевого диска. Наоборот, ускорение пролиферации и замедление регресса обуслови-

вают расширение зоны роста. Ускорение резорбции вызывает ускорение пролиферации эпифизарного диска. Замедление резорбции—замедление пролиферации эпифизарной зоны и персистенцию костных трабекул. У мыши скелет развивается в три фазы. В первую фазу преобладает рост хряща. К концу этой фазы рост замедляется, и зона роста суживается. Вторая фаза— регресс хряща, образование кости. Зона роста становится узкой и окостеневает. Третья фаза—резорбция хряща, пролиферация зоны роста из костного мозга. Эпифизарная и диафизарная зоны соединяются, но еще не вполне.

Растущая кость подвергается влияниям желез внутренней секреции—гипофиза, паращитовидной, щитовидной, половых желез. Эстроген у свинки, мыши и крысы тормозит рост хряща и резорбцию хряща и кости. Регрессивные изменения, гиалинизация, кальцинация под влиянием эстрогена ускоряются, но общий период роста не меняется. Прогестерон влияет подобно эстрогену, но слабее. Под влиянием прогестерона сильнее выражена только задержка резорбции. Перфорация эпифизарного хряща в условии введения прогестерона происходит раньше. Кастрация, как и введение прогестерона, временно задерживает образование скелета.

Большие дозы эстрогенного гормона у неполовозрелых мышей и крыс вызывают значительную гиперминерализацию костей (Zondek, Talbot, Gardner, Pfeiffer). Так, введение мышам самкам по 250 единиц бензоата оксиэстрина в период жизни от 56 до 348 дней кончается заполнением костно-мозговой полости бедра костной тканью (Gardner, Pfeiffer). Такой же результат был получен с введением больших доз бензоата эстрадиола (Weinstak, Smith). Однако, этот эффект представляет собой проявление скорее общей гормональной интоксикации, чем физиологической реакции на половой гормон, так как получается он только от введения доз очень больших и только очень молодых животных. Введение же гормона животным постарше в дозах нетоксичных, но достаточных для провокации реакции со стороны яичника, матки и зубной железы, такого полного окостенения с замещением костью костного мозга не вызывает (Ely, Phillips).

В плечевой кости птиц содержится воздушная полость. У новорожденных воздуха в плечевой кости нет. Пневматизация начинается с 12—20 дня после выхода птицы из яйца. Bremer в 1940 году написал: „Эстрогены, содержащиеся в цыпленке, благодаря накоплению их в желточном мешке, влияют прямо или не прямо на паращитовидные железы, которые, как временное состояние, вызывают фиброзный остит, на фоне которого при участии мезенхимы образуется полость,

в результате чего возникает пневматизация костей". Эта гипотеза основана на следующих данных:

1. Сходство гистологических процессов при образовании воздушного мешка в плечевой кости птиц с изменением костей, наблюдаемым у млекопитающих под влиянием эстрогенов.

2. Наличие эстрогенов в яичном желтке.

Однако, зависимость пневматизации плечевой кости от влияния эстрогена, — только гипотеза, требующая дальнейшего исследования. У млекопитающих изменения в костях, если они наступают от введения эстрогена, довольно быстро развиваются обратно после прекращения искусственной гипергормонизации. Но пневматизация у птиц сохраняется и у самцов, и у самок после кастрации. У цыплят после экспериментального удаления желтка пневматизация плеча все-таки наступает (Landauer).

В условиях искусственной гипергормонизации можно было бы ожидать эффекта ранней остановки роста, карликовости. Однако, это предположение не оправдалось. Экспериментальной гипергенитальной карликовости, за исключением мелких, преждевременно метаморфозировавших лягушек, получено не было. Если гипергормонизация начинается с раннего возраста, особенно в условиях энергичной гипергормонизации, подопытное животное несколько отстает от своих сверстников. Однако, это скорее является следствием общего токсического, чем специфически гормонального влияния.

На отдельные ткани и органы половые гормоны оказывают ясное ростовое действие, выражающееся усилением регенерации. Прежде всего, это — органы, составляющие половую систему, подвергающиеся атрофии в отсутствии половых желез и регенерирующие под влиянием гормонизации. Но об этом речь была раньше.

Фолликулинизация способствует скорейшей регенерации крови у анемизированных животных (Minochi, Schwalm). Однако, реакция на фолликулин со стороны крови определяется количеством вводимого гормона. Избыточная дозировка, гипергормонизация до интоксикации вызывает малокровие у подопытных животных. Лейкоцитоз, вызванный большими дозами фолликулина у собак, в тех случаях, где животное переживает определенный срок интоксикации, сменяется в дальнейшем лейкопенией за счет уменьшения числа зрелых нейтрофилов. Попутно с изменениями состава белой крови, красная кровь изменяется в виде нарастающей анемии. Не только многочисленные кровоизлияния, которым особенно подвержены фолликулинизируемые собаки, анемизируют животное, но и регенерация скоро оказывается несовершенной.

В периферической крови значительно уменьшается число ретикулоцитов и тромбоцитов. Картина костного мозга соответствует картине периферической крови.

При изложении данных о влиянии половых гормонов на костную систему была упомянута возможность застоя костномозговых полостей. Таким образом, разрастающаяся костная ткань вытесняет костный мозг и редуцирует массу кроветворной ткани. Так, разрастающаяся под влиянием эстрогена эндостальная ткань механически препятствует гемопоэзу у кур, у которых введение половых гормонов вызывает малокровие (Domm). У мышат таким путем удается получить только умеренную анемию, так как между перекладинами новообразующейся костной ткани сохраняется нормально функционирующий костный мозг (Jacobson). Облитерация костно-мозгового пространства при длительном введении эстрогена описана у мыши (Gardner, Pfeiffer, Wentworth, Smith), у голубя (Zondek).

Особенно чувствительна к анемизирующему влиянию эстрогенов собака—чувствительнее, чем крыса, мышь, свинка и обезьяна. Введение больших количеств эстрогена, бензоата эстрадиола и стибэстрола собакам самцам и самкам нормальным и кастрированным подавляет регенераторную активность костного мозга настолько, что собака впадает в состояние апластичной анемии. Число эритроцитов и тромбоцитов уменьшается. После короткого лейкоцитоза наступает лейкопения. Время кровотечения удлиняется. Анемия сначала имеет гиперхромный характер. Но дальше она переходит в нормохромную или гипохромную анемию. Часто бывают кровоизлияния под кожу и слизистые, иногда—симптомы гранулоцитопении в виде некрозов кожи и слизистых оболочек. Тестостерон и его пропионат не анемизируют собаку даже при длительном введении при дозах вдвое больших, чем токсичные дозы эстрогена. Но тестостерон и не противодействует анемизирующему влиянию эстрогена (Tislowitz, Dindemanse).

У человека эстрогенная анемия неизвестна. Но гранулоцитопеничные состояния бывают гораздо чаще у женщин. Первые больные агранулоцитозом, описанные Schultz'ом, были все женщины. Krake и Parkes собрали в литературе 161 описание агранулоцитоза у мужчин и 310 у женщин. Taussig и Schnobelen—104 у мужчин и 226 у женщин. Среди больных Lichtenstein'a были 24 женщины и 3 мужчины. Из больных Plum'a—71 женщина и 17 мужчин. Но что представляет особый интерес в реакции костного мозга на чрезмерную фолликулинизацию и что указывает на возможное влияние фолликулина как фактора патологического роста,—это изменения в лейкопоэтической ткани, весьма похожие на изменения в костном

мозге у человека при лейкемии (Arnold, Hempert, Holz, Jungmann, Marx) (см. дальше). Фолликулин в больших дозах, в количестве 500—50000 интернациональных единиц бензойного эфира фолликулина при длительном введении собакам угнетает образование сначала пластинок, потом эритроцитов (Bareuther, Schabbel).

При перечислении различных химических соединений, обладающих эстрогенной активностью, были упомянуты некоторые препараты фенантрена и бензпирена. Эти данные представляют особый интерес потому, что многие дериваты фенантрена и бензпирена способны вызвать пролиферацию эпителия, иногда пролиферацию атипическую до образования настоящих злокачественных опухолей. Канкрогенная активность свойственна многим циклическим углеводородам: 1-2-5-6-добензантрацену, 5-6-циклопентено-1-2-бензантрацену, бензпирену. Весьма канкрогенно активный углеводород 1-2-5-6-добензантрацен дает производные с выраженными эстрогенными свойствами. Таковы 9-10-дигидрокси-добензантрацен, 9-10-дипирил-добензантрацен, 9-10-дигидро-добензпирен, 1-2-добензпирен и циклопентено-1-2-бензантрацен, обладающие выраженными и эстрогенностью и канкрогенностью (Dodds).

В самой раковой опухоли в большом количестве обнаруживаются эстрогенные вещества (Loewe, Engel).

В свою очередь, эстрогенные вещества вызывают эпителий к пролиферации. Фолликулин у белой крысы вызывает гиперплазию кожных желез, особенно желез потовых, в которых пролиферация принимает аденоматозный характер (Sabrasez, La-Chuiton, Ginesta). Под влиянием эстрогена у самцов и у самок эпителий мочеочника подвергается разрастанию настолько, что стенки мочеочника утолщаются до закрытия просвета и до непроходимости мочеочника. У этих животных наблюдаются утолщение эпителиального покрова мочевого пузыря и метапластическое разрастание мелких препуциальных желез (Lacassagne). У уток под влиянием тестостерона усиливаются рост и кератинизация пера (Baullerd, Ravine). В мукоидных кистах, образующихся в яичнике кролика, крыс и свинок под влиянием длительного введения фолликулина в комбинации с экстрактом желтого тела, иногда эпителий разрастается с образованием подобия папилломы. Такую же дегенерацию с образованием кист с папилломатозными разрастаниями эпителия вызывают и тестикулярные липоиды (Champy).

Пролиферативные процессы, вызываемые половыми гормонами, нередко принимают характер неопластических. Длительное введение эстрогенов вызывает образование в матке подслизистых фиброидов (Nelson, потом Moricard, Cauchoix). Помимо фиброидных узлов в матке, образуются подсерозные

узлы в брюшной полости—на брыжжейке, на селезенке, на поджелудочной железе, на брюшной стенке. Эти узлы могут вырастать и без образования узлов в матке (Lipschütz). Среди разных эстрогенов, способных вызывать рост таких фиброидов, наиболее активным оказался 17-каприловый эфир эстрадиола. Вообще, этерированные эстрогены как агенты, вызывающие рост фиброидных опухолей, сильнее свободных. Для этерированных эстрогенов меньше разница между дозами, вызывающими физиологическую гиперпластичную реакцию матки, и дозами, вызывающими в ней рост фибромы. Искусственный эстроген, диэтилстильбэстрол, тоже вызывает опухолевое разрастание соединительной ткани матки, как и натуральный эстроген (Lipschütz, Vargas). В этом отношении он сильнее натуральных эстрогенов (Lipschütz). Vargas и Rodriguez написали, что этерированный эстрадиол при введении его в течение 3—4 месяцев, помимо внематочных фиброидов, вызывает „чудовищное увеличение матки“. Bellolio вызывал фиброиды матки длительным введением без перерывов мелких доз эстрогена—по 5 γ с общим количеством введенного гормона в 200 γ и полипозное разрастание слизистой матки при введении общего количества в 40 γ эстрогена при разовой дозе 1 γ .

На основании приведенных данных может показаться странным, почему спонтанно каждое существо женского пола, в организме которого постоянно вырабатываются столь активные канцерогенные соединения, не заболевает фибромами матки и брюшины. Lipschütz, написавший, что все „эстрогены, натуральные и искусственные, свободные и этерированные, канцерогенны“, для объяснения ищет противомеханизмов, мешающих канцерогенному влиянию собственных эстрогенов. К защитным против опухоленогенного действия половых гормонов относятся колебания количества вырабатываемого гормона. Это указание имеет интерес потому, что эксперимент показал, что перерывы в введении эстрогена значительно ослабляют его способность вызывать опухолевый рост. Во-вторых, овариальные эстрогены превращаются в организме и выделяются из организма в форме значительно менее канцерогенно активных эстриола и экиленина. В-третьих, канцерогенному влиянию эстрогенов противодействует печень с ее инактивирующим влиянием. Так, при введении эстрогенов под кожу их опухоленогенная способность проявляется сильнее, чем при введении в печень. В-четвертых, между отдельными половыми гормонами существует в ряде пунктов известный антагонизм, когда наличие одного гормона препятствует реакции на другой гормон. Например, тестикулярная ткань с развитым сперматогенным эпителием и с интерстициальной тканью слабо действует на *repis* и на семенные пузырьки свинки в условии трансплантации

яичника. Эстральные изменения вагинальной слизистой, вызванные у кастрированной крысы эстрогеном, тормозятся пропигестероном и прогестероном (Allen, Meyer, Courrier). Рост гребня петушка, вызванный местным применением тестостерона, тормозится одновременным применением эстрадиола (Morato). Увеличение числа хромофобных клеток гипофиза, вызванное эстрогеном, тормозится одновременным применением андрогенов (Wolfe). Периодично вырабатываемый прогестерон является не только сенсибилизатором, но в некоторых пунктах и антагонистом эстрогена. В отношении туморогенного влияния Lipschütz предполагает антагонизм эстрогена и андрогена. Так, при введении эстрадиол-бензоата вместе с прогестероном фиброиды в матке не образуются, вне матки образуются редко и характеризуются слабым ростом. Они обнаруживаются в виде мелких узелков на поверхности желудка и селезенки и на брюшной стенке. Прогестерон тоже подавляет это влияние эстрадиола. Но для этого нужны дозы прогестерона в 5 раз большие, чем дозы эстрадиола. Тестостерон препятствует преждевременному раскрытию влагалища, вызываемому эстрогеном. У свинки при одновременном введении эстрогена и тестостерона не развивается полный сексуальный цикл с кровоизлиянием в яичник. Для того, чтобы задержать развитие фибромы матки, достаточно незначительного количества тестостерона. Подобно прогестерону действует синтетический гормон коры надпочечника — дезоксикортикостерон. Прогестерон в этом противоэстрогенном влиянии наиболее активен. Несколько менее активен дезоксикортикостерон. Еще менее активен тестостерон. Антифиброматогенно влияет и другой стероид коры надпочечника — дегидрокортикостерон, или вещество А по Kendall'ю. Гормоны, препятствующие началу роста фибромы, могут вызвать и обратное развитие уже готовой фибромы. Прогестерон предотвращает и атипичное разрастание эндометрия, вызываемое у крысы избытком эстрогена (Korenchevsky, Hall).

Lacassagne вызывал злокачественные опухоли у мышей некоторыми дериватами половых гормонов. Так, введением бензойного эфира эстрогена удалось два раза получить аденокарциному молочной железы у мышей самцов. Из пяти мышей, которым вводился бензойный эфир экилина, у одного самца и у одной самки через 5 месяцев образовались аденокарциномы. Через 7 месяцев аденокарциномы были обнаружены еще у двух мышей из этой пятерки. Из семи мышат, которым вводился бензойный эфир экиленина, раковые опухоли образовались у трех через 10 месяцев. Из семи мышей смесью трех гормонов — эстрогена, экилина и экиленина — удалось получить раковую опухоль у двух самцов. Остальные четверо из этой серии выбыли

из опыта, так как погибли от интоксикации. Опухолевым ростом избирательно поражалась молочная железа — одинаково у самцов и у самок.

Раковый эпителий молочной железы растет вперемешку с нормальными дольками. Среди разрастающегося эпителия — много фигур ненормального, митотического деления. Такой рак, вызванный женским половым гормоном, характеризуется отсутствием дегенеративных явлений, отсутствием воспалительной реакции и слабой продуктивной реакцией со стороны окружающей соединительной ткани (Röhmig). У самцов рак молочной железы под влиянием эстрогена развивается быстрее после кастрации (Miller, Pibus). Из 90 кастрированных самцов мышей из штамма, в котором не наблюдалось спонтанного рака молочной железы, Jones введением прогестина вызвал опухоль молочной железы у 9 животных. Первая опухоль появилась через 226 дней, вторая — через 650 дней после начала введения гормона. Во всех случаях — аденокарцинома. С пятью опухолями удалась перевивка на других животных. Hooker, Gardner и Pfeiffer введением бензойного эфира эстрогена (по 50 γ) вызвали у мышей самцов опухоль testis. У одного животного были обнаружены метастазы в почке. Обе опухоли состояли из интерстициальной ткани.

Искусственные эстрогены тоже способны вызвать опухолевый рост. Так, трифенил-этилен вызывает у самцов мышей гиперплазию testis, в ряде случаев переходящую в злокачественную опухолевую гиперплазию (Ronser, Robson). Shimkin описал 13 случаев злокачественной опухоли testis у мышей из штамма с редкими спонтанными опухолями от имплантации таблеток стильбэстрол-холестерина. В двух случаях опухолевое поражение testis было двусторонним. Опухоль часто давала метастазы.

Эстрин, вводимый в масляном растворе в течение 6—9 месяцев вызывает образование саркомы подкожной ткани (Strong, Allen, Gardner). Loeb, Burns, Sutzeff, Mostrop получили саркому введением эстрогенных веществ среди мышей из штамма, где спонтанные опухоли встречались очень редко. Cori описал образование саркомы на месте введения масляного раствора фолликулина. Длительная обработка эстрогенными веществами может вызвать рост лимфосаркомы у мышей из штамма, где спонтанные опухоли встречаются очень редко. Чаще всего такая саркома исходит из зубной железы (Lacassagne). Lacassagne описал четыре случая образования веретенчатой саркомы на месте введения эстрина, экилина и экиленина и один случай образования саркомы мочевого пузыря.

Половые гормоны способны вызвать к ненормальной гиперплазии кроветворную ткань.

Среди мышей существуют штаммы, особенно предрасположенные к лейкемии. У таких мышей эстрогенами удается вызвать лейкемию, преимущественно лимфатическую, всегда смертельную. Очень часто такая лейкемия сопровождается медиастинальной опухолью, растущей из зубной железы или захватывающей зубную железу.

Полицитемическая реакция наступает после перевязки яичниковых сосудов и связанного с этой перевязкой рассасывания овариальной ткани (Ziegler, Piroux). Фолликулин вызывает усиленное кроветворение у кастрированных кроликов. У кастрированных собак большие дозы прогестина вызывают лейкоцитоз и малокровие. В костном мозге таких собак обнаруживается гиперплазия лейкоцитарной ткани, наряду с уменьшением количества ткани эритроцитарной. Прогестин на кроветворение влияет одинаково у самцов и у самок. От ежедневного введения собакам самцам и самкам по 50000 единиц фолликулина в течение 20 дней число эритроцитов и пластинок в крови значительно уменьшается. В белой крови наблюдается смещение кровяной формулы влево. В костном мозге этих собак обнаруживаются изменения, свойственные миелоидной лейкемии (Balo, Purjasz).

Патологически гиперпластическое состояние костного мозга вызывает эстрогенный бензпирен при введении его в костный мозг бедра. Число лейкоцитов в белой крови увеличивается. Появляются незрелые и недифференцированные формы. Незрелые клетки белого ряда представляют собой миелобластов, миелоцитов и метамиелоцитов. От 1 до 3% лейкоцитов периферической крови принадлежат базофильным элементам с тонкой компактной структурой ядра, с хорошо выраженным ядрышком. Костный мозг таких животных представляет картину классического миелоза с исчезновением жировой ткани, с гиперплазией ткани кроветворной. Как и в периферической крови, в гиперпластическом костном мозге преобладают клетки то белого, то красного ряда. Гнезда миелоидной ткани с мегакариоцитозом обнаруживаются в селезенке, увеличенной до восьмикратного против нормы размера (E. Storti, R. Storti).

Попытка вызвать опухоль мужской половой железы эстрогенным холантеном не удалась. При введении холантрена в половую железу реакция зависит от дозы его. Но реакция всегда имеет деструктивный характер, — от некоторого дегенеративного состояния сперматогенного эпителия до полного разрушения железы. Долгое время спустя после разрушения сперматогенного эпителия холантеном наступают атрофия и жирное перерождение эпителия в семенных пузырьках. Во второй, не инъецированной холантеном половой железе сперматозоиды подвергаются аглютинации и дегенерации.

В просвете канальцев обнаруживаются гигантские клетки, образовавшиеся из слившихся сперматозоидов (Tuchmann, Demay).

Длительным применением эстрогенных веществ удалось вызвать рак шейки матки мыши, фибромиому матки свинки, рак молочной железы у мыши, опухоль интерстициальной ткани у мыши, гипофизарную аденому у мыши и крысы, опухоль коры надпочечника у мыши, остеогенное перерождение костей с образованием разъединенных опухолевых узлов у мыши. Атипичный рост может возникнуть от избытка эстрогенов и гипофизарного гонадотропного гормона. Половые органы легче и раньше других тканей подвергаются гиперплазии под влиянием эстрогенов. Андрогены тоже вызывают гиперплазию, но обычно не опухолевую. Введением прогестерона, прегнандиола и дезоксикортикостерона опухоли получить не удалось. Эстрогеном был вызван рак шейки матки у мыши. У мыши в шейке матки нет желез. Поэтому рак вырастает плоскоклеточным. Нередко прежде развития рака шейки матки раком поражается молочная железа, вообще у мыши весьма доступная канцеризации. Если рак шейки матки растет длительно, он может прорасти тело матки, кишку, мочевой пузырь, клетчатку таза. Очень редко он прорастает влагалище. В большинстве случаев рак шейки матки растет из одного очага. Но иногда возникает сразу несколько первичных очагов. Одновременное введение мыши андрогена или прогестерона на развитии этой формы рака не отражается.

Эстроген вызывает рак молочной железы у мышей самцов из штамма, в котором у самок рак молочной железы часто возникает спонтанно. У самок этого штамма от эстрогена рак молочной железы возникает особенно часто. Железа гиперплазируется, часто в виде узлов, из которых один подвергается раковому превращению. Если один из узлов канцеризовался, остальные атрофируются. Если его удалить, канцеризуется следующий. Гипофизэктомия таких мышей значительно ограничивает склонность их к канцеризации.

У мышей самцов эстрогенами была получена злокачественная опухоль интерстициальной ткани testis. Если эстроген вводится животному в раннем возрасте, развитие testis, как на это было указано раньше, задерживается. Но в ряде случаев, после периода длительного угнетения, интерстициальная ткань гипертрофируется, превращается в неопластическую, вытесняет сперматогенный эпителий, метастазирует в лимфатические узлы. После прекращения введения эстрогена опухоль интерстициальной ткани иногда развивается обратно. Такая опухоль может быть трансплантирована. Но для приживления ее необходимо введение эстрогена и тому животному, которому производится пересадка.

Гипофиз при введении эстрогена увеличивается. Иногда эта гиперплазия принимает неопластический характер. Опухоль, полученная у самцов и у самок, состоит главным образом из базофильных элементов. Она обычно не метастазирует. Пересадке такая опухоль поддается только в условии введения эстрогена тому животному, которому производится трансплантация.

У мыши эстрогеном удается вызвать диффузную или узловую гиперплазию коры надпочечника. Но трансплантация таких опухолей не удается.

В одном штамме мышей была получена длительным введением эстрогена остеогенная саркома. У самок эта саркома развивается несколько чаще, чем у самцов.

Длительное введение эстрогена вызывает утолщение желчных ходов в 20—30 раз по сравнению с их нормальной толщиной. Мелкие желчные ходы этой гиперплазией не затрагиваются (Allen).

Помимо непосредственного канцерогенного влияния, половые гормоны могут иметь и косвенное значение для развития опухоли в организме. Однако, в этой области экспериментальные данные гораздо менее определены, чем данные о прямом канцерогенном влиянии половых гормонов.

Многолетний клинический опыт говорит о преимущественном развитии рака в пожилом возрасте. „Рак есть болезнь наших матерей и отцов“. Возможно, что в этой возрастной диспозиции, помимо ряда других факторов, имеет значение и состояние половых желез. Богомолец высказывает предположение, что роль половых гормонов в предрасположении к злокачественным опухолям заключается не в непосредственном торможении атипичного роста, но в способствовании дифференцировке клеток. Известно, что, чем дифференцированнее ткань, тем ниже ее потенция роста. Отсюда понятен более легкий переход ткани в анаплазированное состояние в отсутствие половых гормонов. Эта зависимость между недостаточностью половых желез и склонностью к злокачественному росту подтверждается и относительно более ранним развитием рака у женщин, период половой активности у которых заканчивается раньше, чем у мужчин. Нарушение равновесия организма при возрастной инволюции половых желез, помимо повышенной склонности к раку, выражается и некоторыми неправильностями роста в виде образования ангиом, пигментных пятен и пр., что позволило Auler'у говорить о старческом неопластическом диатезе.

Выключение половых желез у животных, повидимому, способствует раковому росту. Кастрированные животные представляют собой более удобную почву для дегтярной канце-

ризации. В опытах Maisin'a, Desmedt'a и Jacqmin'a у кастрированных мышей рак появлялся в среднем на 97-ой день после начала канцеризации. У контрольных мышей этот срок отодвинут до 111-го дня. Период перехода папилломы в рак у кастрированных мышей сократился с 66 дней (срок перехода папилломы в рак у контрольных некастрированных мышей) до 29 дней. У кастрированных животных опухоль, образовавшаяся под влиянием дегтярования, значительно чаще давала метастазы: в 72,7%, вместо 33% метастазов у некастрированных мышей.

Однако, исследование роли половых желез в судьбе пересаженного рака дало результат противоположный. Рак, трансплантированный на кастрированных мышей, хотя и рос быстрее, но никогда не достигал такого размера, как у контрольных животных, и проявлял большую склонность к изъязвлению (Loeper, Turpin, Zizine). Murphy и Sturm прямо написали, что ранняя и поздняя кастрация мужских и женских особей ведет к повышению резистентности к трансплантированному раку.

Рост пересаженного рака ускоряется во время беременности и затихает во время лактации. Такие колебания в скорости роста на одном и том же животном были прослежены по несколько раз (Кроткина). Ложная беременность тоже увеличивает диспозицию к раку. При наличии ложной беременности молочная железа мыши легче поддается эстрогенной канцеризации (Law).

Мыши самки более резистентны к перевиваемой саркоме, чем мыши самцы. У самцов саркома чаще прививается, быстрее растет и быстрее убивает животное. У самок, помимо меньшей прививаемости и более медленного роста, наблюдается большая частота обратного развития уже привившейся саркомы (Gross).

Сами половые железы довольно сильно подвержены опухолевым поражениям. Schlegel собрал в литературе описание 69 опухолей testis у животных: 35 тестикулярных опухолей у лошади, 3—у осла, 2—у быка, 19—у собаки, 1—у кота, 3—у петуха, 2—у селезня, 1—у попугая, 1—у японской гигантской саламандры. В testis с его разными тканями известны фибромы, хондромы, остеомы, лейомиомы. Чаще других опухолей в testis бывают круглоклеточные саркомы, лимфосаркомы и раки. Stricker наблюдал 13 раз опухоль testis у лошади и 18 раз у собаки. Kimura из 77000 убитых на бойне лошадей у 142 обнаружил рак, причем 49 раз рак локализовался в testis. Из 19000 вскрытых павших мышей у 22 оказался рак testis (Slye). Smith у 19 старых собак нашел 10 тестикулярных опухолей. У животных крипторхизм

часто сочетается с дермоидом и тератомой testis (Hobday). Ball и Dowille описали семиномы у лошади и у мула, Bouffanais — две тестикулярных опухоли у старых собак, Numi — девять опухолей testis у лошади и у собаки, Montpellier и Poisson — семиному у быка, Edington и Cappel — аденокарциному в не спустившемся testis лошади с метастазами в легком и в средостении, Imamaki — семиному у собаки, Greulich и Burford — три тестикулярных рака у крипторхичных собак с изменениями в молочной и предстательной железах, Thiroit — три семиномы у собаки. Schlotthauer нашел 82 опухоли testis у собаки: 51 интерстициально клеточную опухоль, из них 7 множественных, 25 семином. Zuckermann и MacKeown при вскрытии 243 собак у 35 нашли опухоли в testis: 3 интерстициально-клеточных, 17 семином, 15 раков, подобных тестикулярному раку у человека. Solomon при вскрытии 393 собак у 71 нашел тестикулярные опухоли, 29 семином, 41 опухоль из интерстициальной ткани, 7 смешанных опухолей, 2 множественных саркомы. Опухоль из интерстициальных клеток бывает преимущественно у эмбрионов и у молодых животных, гораздо реже у взрослых. Разрастающаяся интерстициальная ткань вызывает атрофию сперматогенного эпителия. Опухоль из интерстициальной ткани имеет вид или узловой гиперплазии, или доброкачественной опухоли, или злокачественного новообразования. Узловая гиперплазия представляется в виде скопления в testis, кажущемся макроскопически нормальным, группы клеток в виде охряножелтых узлов, похожих на желтое тело яичника. Клетки мало отличаются от нормальных интерстициальных клеток. Они круглы или полигональны, содержат много цитоплазмы с липоидными и пигментными включениями и маленькое ядро. Клетки располагаются тяжами, раздвигая и сжимая канальцы. Между тяжами — кровяные сосуды и аргирофильная сеть. Омертвление, кровоизлияния, кисты, отложение кровяного пигмента в таких опухолях встречаются редко. Благодаря обилию жирных включений, протоплазма клеток при обыкновенном приготовлении препарата выглядит пенистой. Злокачественные опухоли интерстициальной ткани представляют собой рыхлую пигментированную ткань, разделенную соединительнотканью трабекулами. Опухолевые клетки похожи на мелкие интерстициальные клетки. Ядро их гиперхромно. В протоплазме много липоидных включений. Среди опухолевых клеток много делящихся. Такая опухоль легко подвергается гнездным омертвениям. Опухоли из клеток Sertoli или тубулярные аденомы собаки похожи на тубулярные аденомы человека. Опухоль эта построена из альвеолярных или трубчатых образований, разделенных соединительнотканью перегородками, что при-

дает ей скиррозный характер. Лимфоидной инфильтрации, характерной для семиномы и для опухоли из интерстициальной ткани, в тубулярной аденоме нет (Innes).

Значение половых гормонов в обмене веществ

Химический состав тканей и жидких сред организма у особей мужских и женских очень близок. Попытки найти половые различия в химическом составе показали, что при большом числе определений средние величины дают некоторую разницу. Но эти различия не совпадают у отдельных видов животных. У рыб вида телеостов у самцов осмотическое давление крови, электропроводность, содержание минеральных веществ, содержание хлора в целой крови, в форменных элементах и в плазме выше, чем у самок. Количество кальция, калия, органических веществ, белков у самок несколько выше, чем у самцов. У самок несколько больше емкость буферной системы крови. Половая разница в химизме телеостов морских и пресноводных одинакова. У селахий половые различия уже не совпадают с половыми различиями у телеостов. Вообще они выражены менее отчетливо. Связь осмотической концентрации крови с полом неопределенна или ее вовсе нет. У селахий самцов, по сравнению с самками, выше электропроводность крови, выше содержание в ней хлоридов и объем форменных элементов. У самок кровь богаче белком. Емкость буферной системы у самок селахий выше, как и у самок телеостов, чем у самцов. В мышцах и в крови селахий больше неорганических соединений у самок, чем у самцов (Pora). Однако, в каждом отдельном случае разница химизма крови и мышц рыб в зависимости от пола настолько незначительна, что ей вряд ли можно придавать значение.

Tendeloo, Abe и Watanabe пытаются дифференцировать мышечные белки в зависимости от пола животного. По их данным, мышечные белки женских особей характеризуются большим содержанием фосфора, меньшей щелочностью и низшим показателем вращения плоскости поляризованного луча, по сравнению с мышечными белками мужских особей в пределах данного вида. Из аминокислот в белках женских особей преобладает гистидин, в белках мужских особей — аргинин и лизин. Однако, Woodman считает, что у животных разного пола и одного вида в зависимости от половой принадлежности мышечные белки не различимы.

Основной обмен. Наклонность кастрированных животных к накоплению жира, что особенно свойственно женским особям, как бы наперед подсказывает вероятность угнетения окислительных процессов в организме, лишенном половых желез.

Действительно, газообмен у кастрированных собак—самцов и самок—вскоре после операции начинает понижаться, причем понижение редко превосходит 20% (Loewy, Richter). Понижение обмена покоя на 15—20% наступает в результате кастрации у быков, у кроликов, у петухов. Однако, в своем влиянии на основной обмен, половая железа значительно уступает влиянию щитовидной железы и гипофиза. У животных угнетение окислительных процессов после кастрации наблюдается непостоянно. В ряде случаев газообмен остается или в норме или на нижней границе нормы. Способность к реактивному усилению окисления в зависимости от условий питания, способность к повышению окисления при избыточном питании у кастрированных животных сохраняется.

У человека ослабление или выпадение гормональной функции половых желез ведет к понижению основного обмена, но далеко не постоянно, скорее—в меньшинстве случаев (Zuntz, Falta, Kaminer, Loewy, Löffler).

У женщин овариальная недостаточность различного происхождения вызывает ожирение тоже далеко не постоянно—приблизительно в 30—50%. Хирургическая кастрация и выпадение гормональной функции половых желез в климактерическом возрасте сопровождаются понижением основного обмена редко и в слабой степени (Luthjé). При длительной и резко выраженной недостаточности половых желез у человека основной обмен оказывается пониженным незначительно—на 6—17% (Hein).

Иногда основной обмен понижается у больных аменорреей после рентгенизации, рассчитанной на угнетение овариальной функции (Kraul). Иногда основной обмен понижается после натурального климактерия (Benedict). Рубинштейн приводит данные основного обмена у 95 субгенитальных девиц и 9 субгенитальных юношей. В тех случаях, где в клинической картине не было симптомов, указывающих на угнетение гипофиза, основной обмен оставался нормальным. В случаях, сопровождавшихся ожирением, показания основного обмена были на нижней границе нормы.

Согласно с тем, что выпадение гормональной функции половых желез незначительно отражается на общем обмене, незначительное действие на основной обмен оказывает и введение овариальных препаратов. По данным Brugsch'a, Rothmann'a, Heun'a, Hannes'a, овариальные препараты повышают основной обмен всего на 6—23%. Фолликулин и новариол в случаях посткастрационного ожирения не дали в руках Koeschler'a никакого действия на основной обмен.

В случаях извращенного обмена в условиях недостаточного окисления по сравнению с расщепительными процессами,

половыми гормонами—фолликулином и тестикулярным гормоном—удается несколько приблизить обмен к норме. Накопление недоокисленных соединений в крови характеризуется повышением остаточного хромового показателя. Такое повышение наблюдается обычно у диабетиков, у раковых больных. Тестикулярные препараты, независимо от пола субъекта, которому эти препараты вводятся, понижают ненормально высокий хромовый показатель. Фолликулин тоже понижает хромовый показатель крови особенно в тех случаях, где до фолликулинизации этот показатель был повышен (Polonovsky, Waremberg, Driessens).

Как незначительно влияние половых гормонов на дыхательный обмен целого организма, так незначительно и неопределенно влияние их на дыхание изолированных органов. Некоторую обменную реакцию на половые гормоны можно вызвать и у растительных клеток. Так, малые дозы фолликулина и особенно дигидрофолликулина ограничивают дыхание растительных клеток. В большой дозе фолликулин усиливает окисление. Растительные клетки к фолликулину гораздо менее чувствительны, чем животные (Joyet-Lavergne). Однако, вряд ли влияние фолликулина на растительные элементы можно назвать гормональным или признать специфичным.

Из всех органов и систем животного организма наибольшая реактивность к половым гормонам свойственна вторичным половым органам. Поэтому можно было бы именно со стороны этих органов ожидать наиболее выраженной обменной реакции на гормональные влияния. Однако, дыхание крысиной матки от введения эстрогена не меняется (Pincus, Draubard). Дыхание семенных пузырьков от введения животным мужского полового гормона несколько усиливается (Aschheim, Gesenius), вероятно, в связи с ростовой реакцией пузырька на гормон.

Половые гормоны усиливают дыхание и особенно гликолиз в матке кастрированного животного. Через 36 часов после введения кастрированной крысе эстрогена в матке начинается хотя и не очень сильное, но постоянное усиление захвата кислорода (Kerly). Вероятно, гиперпластичные процессы объясняют и усиление обмена в матке во время беременности. В начале беременности в крысиной матке значительно усиливается дыхание. В кроличьей матке накапливается большое количество аскорбиновой кислоты. В это время содержание аскорбиновой кислоты увеличивается и в желтом теле. Особенно энергично дыхание эндометрия—вдвое энергичнее, чем дыхание целой матки, и в 2—5 раз энергичнее, чем дыхание миометрия. В первые три дня после начала беременности дыхание эндометрия усиливается значительно. Дальше оно несколько ослабевает, но остается выше, чем в эндометрии

небеременной матки. Во время беременности матка обогащается и другими соединениями, принимающими участие в тканевом дыхании, — аскорбиновой кислотой и глутатионом (Graubard, Pincus).

Дыхательный обмен соматических клеток под влиянием фолликулина и пропионата тестостерона несколько ограничивается (Joyet-Lavergne).

Женщины заметно хуже переносят полное голодание, чем мужчины, т. е. у женщин при голодании раньше наступает фаза токсического обмена. В женском организме голодание связано с более ранним и более интенсивным образованием кетоновых тел. Ацетонурия у женщин проявляется уже на 1—4 день полного голодания. Кетоз сопровождается ацидотическим состоянием с понижением способности крови к связыванию углекислого газа. Период минимального белкового распада при полном голодании у женщин раньше, чем у мужчин, переходит в фазу усиленного токсического распада белка и усиленного выделения азотных соединений (Deuel, Gulick).

Согласны с этими наблюдениями над человеком и наблюдения над животными. При введении голодающим крысам ацетоуксусной кислоты у самок кетонурия достигает большей интенсивности, чем у самцов. В условии нормального питания нетоксические дозы ацетоуксусной кислоты подвергаются в организме переработке и окислению и кетонемии и кетонурии не вызывают (Grünwald, Cutler, Deuel). Возможно, что склонность к кетозу у женских особей зависит от меньшего содержания гликогена в печени у самок. У крыс самцов в условиях разного пищевого режима и в условии голодания запас гликогена в печени обычно больше. Наоборот, печень самок богаче жиром. Только при значительном избытке углеводов в пище содержание гликогена в печени самцов и самок сравнивается (Deuel, Gulick, Grünwald, Cutler).

Голодание любой формы — полное, качественное, количественное — отражается на половой функции, так как половые железы и вслед за ними вся половая система при разных формах голодания легко впадают в состояние угнетения. После голодания достаточной длительности и интенсивности железы видом становятся похожими на половые железы гипофизэктомизированных животных, почему Mulinos и Pomerantz называли это состояние псевдогипофизектомией. Впрочем, при голодании атрофия редко достигает такой степени, как после гипофизектомии. Атрофическое состояние половых желез и половой системы наблюдается у людей при нервной анорексии (Spethens). В связи с атрофией яичника при голодании качественном (Selye, Collip) и количественном (Mulinos, Pomerantz), половая система длительно пребывает в анаэстральном

состоянии. Яичник утрачивает реактивность к гипофизарному гонадостимулину (Selye, Collip). Влагалище и матка утрачивают реактивность к эстрогену (Marrian, Parkes).

Вес testis голодающего петушка уменьшается и абсолютно и относительно веса тела. Недостаточность внутренней секреции такого testis выражается атрофией prostatae и семенных пузырьков (Moore, Samuels). У крысы при голодании атрофируется сперматогенный эпителий. Особенно же чувствительна к голоданию интерстициальная ткань testis. Атрофичное состояние testis голодающих крыс обуславливает кастрационное состояние вторичных половых органов (Mulinos, Pomerantz). Но реактивность к гонадотропину в таком testis долгое время сохраняется.

Голодание тормозит развитие молочной железы у крыс-нышей самцов и самок (Meyers). При переходе на нормальный пищевой рацион такая железа реставрируется медленно и трудно. Молочная железа голодающей крысы надолго теряет реактивность к эстрогену, как молочная железа гипофизэктомированного животного (Astwood).

Из различных форм голодания половые железы особенно чувствительны к голоданию витаминному. Из плеяды витаминов особенно важное значение для поддержания нормального состояния половых желез и с ними вместе всей половой системы имеет витамин Е (см. главу о витаминах и авитаминозах).

Участие половых желез в холестериновом обмене представляет собой особый интерес потому, что, во-первых, яичник и в частности желтое тело являются периодическим очагом холестериногенеза, во-вторых, потому, что половые железы представляют собой возможное депо холестерина и, в-третьих, потому, что холестерин химически родственен половым гормонам. Холестерин является, вероятно, тем материалом, из которого образуются мужские и женские половые гормоны. Однако, данных о значении половых желез в холестериновом обмене очень немного. У женщин холестеринемия изменяется с развитием полового цикла с повышением содержания холестерина в крови в предменструальном периоде и с понижением во время менструального периода. Обычно гиперхолестеринемия сопровождает беременность, причем уровень холестерина крови начинает повышаться, начиная с третьего месяца, и остается повышенным до конца беременности. Изменения холестеринемии в климактерическом периоде неопределенны. По данным одних исследователей, концентрация холестерина в крови климактерических женщин увеличивается (Bürger, Westphal), по данным других — не меняется (Kaufmann, Mulbock). В условии эксперимента кастрация мужских и жен-

ских особей вызывает увеличение содержания в крови холестерина — свободного и особенно этерифицированного. Введение половых гормонов — одинаково мужских и женских, независимо от пола подопытного животного, — способствует выравниванию посткастрационной гиперхолестеринемии (Bühler, Buenhoff).

Различие в холестериневом обмене в зависимости от пола выражается тем, что печень самца в большом количестве фиксирует холестерин, введенный энтерально. Теряет холестериневый запас с большей легкостью и с большей быстротой, наоборот, печень самки (Okey, Gillam, Jokeda).

У птиц общая липидемия в значительной степени зависит от состояния половых желез. В период созревания липидемия внезапно и значительно увеличивается и остается увеличенной в течение всего периода кладки яиц. При переходе в состояние полового покоя после периода кладки яиц липидемия снова уменьшается почти до уровня, свойственного неполовозрелой птице. Когда начинается кладка яиц, жир в большом количестве накапливается в печени. Это накопление обычно предшествует повышению липемии. Введение полового гормона птицам в состоянии полового покоя вызывает быстрое и значительное повышение липемии (Chaikoff, Lorenz, Entenman).

У млекопитающих такой выраженной зависимости между гормонизацией и содержанием жира в крови нет. Так, кастрация не вызывает существенного изменения липемии у собак (Блинов). Изменение содержания жира в крови после кастрации, если оно бывает, соответствует общему состоянию питания: у тучных кастратов оно несколько увеличено, у худых — нормально (Кошакьян). Андростерон у нормальных и кастрированных собак не вызывает изменения концентрации жира в крови (Кошакьян). Эстроген у млекопитающих содержание жира в крови несколько увеличивает (Riddle).

Один из компонентов кровяных липоидов — фосфорсодержащий липоид лецитин. Первое указание на изменение содержания фосфатидов в крови в зависимости от функции половых желез относится к 1897 г. Это — указание на увеличение концентрации фосфатидов и нейтрального жира в крови семги во время нереста (Miescher). У птиц, амфибий и рептилий общее содержание фосфора во время созревания яиц увеличивается на 200—600%. У петухов и несущейся курицы содержание органически связанного фосфора в крови приблизительно одинаково, у курицы оно незначительно выше. Но у несущейся курицы содержание органического фосфора вдвое больше, чем у петуха (Lawrence, Riddle). Правда, часть этого органически связанного фосфора, содержание которого увеличивается в период половой активности, при-

надлежит фосфорсодержащему белку вителлину. Вителлина в крови птиц и пресмыкающихся вне репродуктивного периода нет или почти нет. Во время кладки яиц и метания икры количество вителлина достигает 9—23 мг%. У рыб в репродуктивном периоде концентрация фосфора вителлина увеличивается с 1 до 18 мг%. Но большая часть органически связанного фосфора крови есть фосфор лецитина.

Значительно меняется в зависимости от влияния половых гормонов и концентрация жирных кислот или нейтрального жира. Первое указание на изменение содержания нейтрального жира в крови во время созревания яиц было сделано Miescher'ом. У разных птиц самок в репродуктивном периоде жирных кислот в крови в 5—6 раз больше, по сравнению с содержанием у самцов и у самок вне репродуктивного периода (Werner, Edmond). У утки концентрация жирных кислот и фосфолипидов в крови начинает нарастать за 2—3 дня до овуляции (Burns, Riddle). У курицы в период носки содержание кислот удваивается (Riddle, Lawrence). В крови цыпленка—460 мг% нейтрального жира, в крови несущейся курицы той же породы—4720 мг% (Lorenz, Entenman, Chaikoff). Riddle связывает эти колебания липемии с влиянием половых гормонов. Действительно, натуральными и искусственными эстрогенами можно вызвать у птиц значительную гиперлипемию (Zondek). Эстрон вызывает гиперлипемию у неполовозрелых птиц самцов и самок (Lorenz, Chaikoff, Entenman).

Содержание и распределение жира в матке меняется в зависимости от гормональных воздействий. Такие изменения содержания липоидов прослежены у обезьяны и у свиньи. В эндометрии в лютеиновую фазу накапливаются лецитин и свободный холестерин (Okey, Bloor, Corner). У обезьяны больше всего липоидов в слизистой матки в секреторную фазу (Chen, van Dyke). У кастрированных обезьян такое же изменение содержания липоидов в эндометрии можно вызвать последовательными применениями эстрона и прогестерона. Накопление жира в слизистой человеческой матки в предменструальном периоде Aschheim объясняет высокой секреторной активностью эпителия, Froloese—началом дегенерации эпителия. Содержание липоидов в слизистой человеческой матки меняется в зависимости от периода цикла, под влиянием введенных гормонов, при беременности (Gillman). Прогестерон способствует накоплению липоидов эндометрием. У мыши жировые включения исчезают в эстральную фазу и снова накапливаются в метэстральную фазу в виде тонких включений, располагающихся преимущественно в базальной части клеток. Слизистый эпителий прodelывает эти циклические изменения липоидного состава в меньшей степени, чем

железистый. После кастрации жировые включения в матке накапливаются в большом количестве. Они исчезают от введения животному малых доз эстрогена (Bourg). После кастрации жир накапливается преимущественно в слизистом эпителии и под влиянием эстрогена элиминируется преимущественно из слизистого эпителия. В железистых клетках кастрированного животного накопление жира незначительно, и реакция его на введение эстрогена тоже незначительна (Reese). У кроликов после кастрации жир в большом количестве откладывается в эпителии, но почти не откладывается в строме эндометрия. Это распределение жира очень похоже на распределение его в матке кастрированной крысы и матке женщины в менопаузе (Gilbert).

Сведения об участии половых желез в углеводном обмене весьма недостаточны и отрывочны. По отношению к образованию углеводного депо можно считать, что выключение половых желез связано с тенденцией к усиленному образованию гликогена. У овариэктомированных крыс пищевая нагрузка глюкозой дает больший прирост содержания гликогена в печени, чем у крыс нормальных. Введение кастрированным самкам теелина препятствует отложению гликогена в печени. Но все-таки у таких животных гликогена в печени оказывается больше, чем у животных нормальных (Gulick, Samuel, Deuel). Фолликулинизация нормального животного вызывает усиленное расходование гликогенного запаса печени. Это усиленное расходование сопровождается кратковременной и умеренной гипергликемией у фолликулинизируемых животных (De Amibilia, Mendizababel).

Но в сердце кастрация, наоборот, вызывает довольно значительную потерю гликогена. Вместе с гликогеном теряется и запас креатинфосфата и аденозинфосфорной кислоты, т. е. соединений, обмен которых тесно связан с обменом гликогена и сахара. Содержание гликогена в сердце кастрированных животных под влиянием андрогена увеличивается не только до нормы, но и значительно выше нормы. Оно увеличивается под влиянием андрогена и в сердце животных нормальных (Schumann).

Содержание гликогена в матке меняется вместе с циклическими изменениями состояния ее слизистой оболочки. У неполовозрелых кроликов гликоген в слизистой матки не определяется. После гормональной стимуляции он начинает определяться в следах (Zondek). В человеческой матке содержание гликогена колеблется в разные фазы цикла, увеличиваясь с 0,3% в период роста фолликула до 0,53% в период созревания желтого тела и до 0,56% к началу менструации (Van Dyke). У кастрированной обезьяны содержание гликогена в эндометрии значительно увеличивается от введения эстро-

гена (Hisaw, Greep). Zondek и Stein высказывают интересное предположение о необходимости достаточного запаса гликогена в матке для наступления беременности. Эти авторы наблюдали случаи стерильности женщин при нормальном развитии матки, при правильно протекающих в ней циклических изменениях, но при недостаточном гликогенном отложении в матке. Авторы высказывают предположение, что достаточное содержание гликогена является условием nidации оплодотворенного яйца.

Гликемия и регуляция гликемии в значительной степени подвержены влиянию половых гормонов. Так, гипергликемия сопровождает овуляцию у уток и голубей (Riddle, Rheinart). Гипергликемия иногда бывает в менструальном периоде у здоровых женщин (Kahler, Heilig, Frey, Czarzka). Гипергликемию у кроликов Kylin вызывал фолликулярными экстрактами, Zunz и La Barre—у собак бензоатом α -эстрадиола и прогестероном. В менструальном периоде введение сахара вызывает более длительную и высокую алиментарную гипергликемию (Heilig, Kahlert). У больных диабетом менструальные периоды связаны с понижением толерантности к сахару (Noorden, Rosenboom, Paperkorn). У собаки кривая алиментарной гипергликемии несколько меняет начертание в зависимости от фазы полового цикла, когда производится сахарная нагрузка (Л. Лейбсон и Р. Лейбсон).

Однако, влияние половых желез на гликемию и участие их в регуляции гликемии выражены слабо. Они далеко отстают от влияния таких физиологических регуляторов углеводного обмена, в частности гликемии, как поджелудочная железа, мозговое вещество надпочечника, кора надпочечника. Это не должно вызывать удивления, потому что участие половых желез в обмене не существенно, второстепенно, так как физиологическое значение их не в регуляции обмена.

Partos приводит интересные данные о различной реактивности по отношению к сахару у мужских и женских особей. Под влиянием флоридзина, вызывающего, как известно, выделение сахара почками и вследствие потери сахара—гипогликемию, содержание сахара в эритроцитах у самцов увеличивается, у самок—уменьшается. На основании приведенных названным автором данных трудно решить, насколько эта разница зависит от разницы пола, именно от полового гормона. С одной стороны, разница в реакции между самцами и самками сохраняется у инфантильных животных, т. е. как будто не зависит от полового гормона. Но с другой стороны, введение самкам мужского гормона изменяет реакцию, придавая ей мужской характер. Содержание сахара в эритроцитах у таких самок под влиянием флоридзина увеличивается, как у самцов.

И наоборот, введение самцам женского полового гормона как бы феминизирует их в отношении реакции гликемии на флоридзин. У таких самцов содержание сахара в эритроцитах под влиянием флоридзина уменьшается, как у самок. Однако, у животных кастрированных введение гормона противоположного пола почему-то реакции на флоридзин не изменяет. У человека—у мужчин и у женщин—разницы в реакции на флоридзин в связи с полом не замечено. Но по содержанию жира в форменных элементах крови и в плазме реактивность в зависимости от пола тоже различна. Так, тестикулярный препарат *hombreol* вызывает увеличение содержания жира в эритроцитах у женщин и уменьшение у мужчин. Разница в реактивности не связана с наличием и функцией половых желез, так как она сохраняется и у инфантильных, у старых и у кастрированных субъектов (Partos). Данные эти, не лишённые интереса, однако, плохо согласуются между собой и требуют дальнейшей проверки.

Половые циклы связаны с изменениями содержания воды в крови и в тканях. У женщин введение овариальных препаратов вызывает ретенцию воды в организме, что выражается ограничением диуреза и соответствующим приростом веса тела. После прекращения введения овариальных препаратов наступает полиурия, задержанная вода выводится, и вес тела возвращается к исходному уровню (Veil, Bohn). У кастрированных женщин масса крови уменьшается на 20—25% и снова возвращается к норме под влиянием лечения эстрином (Friedländer).

Процентное содержание воды в большинстве органов свинок и крыс увеличивается под влиянием фолликулинизации.

Содержание воды в	Животные фолликули- низированные	Контроль- ные
мозге	79,33	78,35
щитовидной железе	75,29	74,24
зобной железе	76,31	75,21
печени	71,01	70,53
почке	78,01	74,40
поджелудочной железе	74,00	73,61
надпочечнике	68,17	66,17
яичнике	78,23	76,25
мышце	77,06	76,37
селезенке	77,56	77,16

Только в матке и в гипофизе содержание воды в условиях фолликулинизации уменьшается—в матке со среднего коли-

чества в 82,11% до 81,51, в гипофизе—с 82,02 до 81,59% (Parhon, Sahane).

Но реакция на эстроген инфантильной матки, реакция, связанная с увеличением массы, сопровождается и увеличением содержания в матке воды. Первая фаза реакции инфантильной матки на эстроген заключается в фиксации воды, хлора, натрия и кальция. Дальше наступает фаза усиленного роста. Тогда к фиксации воды, натрия, хлора и кальция присоединяется и усиленная фиксация калия, фосфора и магния. Во время максимального увеличения содержания воды (через 6 часов после введения эстрогена) вода накапливается и в клетках и межклеточном пространстве.

Кастрационная атрофия гребня петуха сопровождается уменьшением его гидрофильности (Berdnikoff, Champy).

Изменение водного обмена у обезьян старого света в течение полового цикла характеризуется образованием сексуальной кожи вокруг половых органов и anus. Иногда отеком захватываются и другие области кожи. Набухание кожи начинается вместе с началом кровотечения и достигает наибольшего развития в середине срока кровотечения. Вместе с остановкой кровотечения идет и резорбция отека—сначала довольно быстро, потом постепенно замедляясь. Отек ликвидируется в течение 2—6 дней после периода наибольшего его развития. Такое явление „сексуальной кожи“ вне менструального цикла можно вызвать введением эстрогенных веществ (Allen, Zuckermann, Fulton). Гистологическое исследование сексуальной кожи показывает интрацеллюлярное скопление транссудата. У макак с их хорошо выраженными половыми циклами, длющимися по 30 дней, в начале набухания кожи вес тела увеличивается на 18%. Во вторую половину цикла, когда отек начинает рассасываться вес тела снова падает. В период нарастания отека диурез ограничивается. Количество воды, задержанной в организме, пропорционально приросту веса тела (Krohn, Zuckermann).

Задержка воды в организме макак и хвостатых обезьян связана с периодическими изменениями содержания воды в крови. В начале менструального периода число красных кровяных телец в крови уменьшается, благодаря разжижению крови. На высоте кровотечения кровь сгущается вследствие перехода воды в ткани и перед концом кровотечения снова разжижается. Это вторичное разжижение предшествует усилению диуреза, завершающему половой цикл. Вторичное разжижение соответствует началу резорбции отека сексуальной кожи. Но ретенция воды под влиянием эстрогенных веществ наблюдается и у тех видов обезьян, у которых не образуется сексуальной кожи (Gothkelch, Zuckermann). Ретенция

воды сопровождает половые циклы у собак (Harrop, Thorn) и у крыс (Selye). Вода задерживается в организме вместе с хлоридами.

Отношение половых желез к кальцийному обмену стало привлекать к себе внимание после того, как 50 лет тому назад Fehling'у удалось вылечить кастрацией больную остеопорозом.

У млекопитающих животных зависимость кальцемии от функции половых желез почти совсем не выражена. Возможно, при физиологических условиях такой зависимости совсем нет. Но у птиц, некоторых рыб и земноводных, т. е. у животных, у которых половые продукты содержат много кальция или имеют кальциевые оболочки, эта связь выражена хорошо. Так, у трески время развития и созревания яиц сопровождается коротким периодом высокой кальцемии. У самцов трески кальцемиа составляет 9—12,5 мг%. У самок в репродуктивном периоде она достигает 29 мг%. У живородящих рыб, как акула, морская собака, у самцов и самок содержание кальция в крови одинаково, т. е. репродуктивный период самок не сопровождается гиперкальцемией (Hess). У жабы самки кальцемиа всегда выше, чем у жабы самца. Особенно много кальция в крови самки во время метания икры (Zwarrenstein Shapiro).

Отчетливо выражено влияние половых циклов на кальцемию у птиц. У самцов голубей и у селезней кальцемиа довольно постоянно в разные периоды держится около 9 мг%. У самок голубей и у уток в период полового покоя кальцемиа держится приблизительно на том же уровне. Во время овуляции содержание кальция повышается у них до 20 мг%. У курицы содержание кальция в крови удваивается во время носки (Parham). В крови курицы, в яичнике которой содержатся яйца, вдвое или втрое больше кальция, чем в крови петуха, цыпленка, не несущейся курицы (Hughes, Titus, Smits). Содержание кальция в крови несущейся курицы весьма изменчиво: от 8,7 до 37,0 мг%. Кальцемиа повышается, пока яйцо еще не одето скорлупой, и понижается, когда яйцо одевается скорлупой (Charles, Hogben, Hart, Halpin, Knowles). Если курицу лишить кальция, она перестает нестись. Скорлупа последних яиц, снесенных такой курицей, содержит мало кальция. Повышение кальцемии у несущейся курицы обуславливается увеличением содержания, главным образом, недиффундирующего кальция (Laskowski, Greenberg).

Искусственно у домашней птицы и у голубя можно вызвать гиперкальцемию введением разных женских половых гормонов, особенно теелина, в меньшей степени дигидротеелина и теелола. Гиперкальцемией на эти гормоны реагируют не только нор-

мальные птицы, но и кастрированные, тиреоидектомированные, гипофизектомированные (Riddle, Dotti). От введения прогинона у гипофизектомированного голубя содержание кальция в крови увеличивается с 9 до 22 мг%. Гиперкальцемию у птиц наступают и от прогинона В и от эстрона (Altmann, Hutt). Zondek и Merk довели бензоатом эстрадиола кальцемию у петуха до 55,3 мг%.

У млекопитающих по большей части введением половых гормонов такой реакции вызвать не удастся. Если же она наступает, то обычно очень скоро прекращается, раньше прекращения введения гормона.

Судя по немногочисленным литературным данным, можно допустить, что фолликулин, циркулирующий в организме в избытке, способствует мобилизации кальция. Так, у собак энергичная фолликулинизация вызывает тромбопеническую пурпуру с гипокальцемией (Arnold, Holtz, Marx). У крыс фолликулинизация вызывает уменьшение содержания кальция в костях, в печени, в коже и особенно в мышцах. Кальций фолликулинизируемыми крысами выводится в большем количестве, чем в норме, так что баланс кальция становится ясно отрицательным.

При рассмотрении вопроса о ростовом влиянии половых гормонов было указано, что у многих животных половые гормоны, вводимые в избытке, вызывают разрастание кости с заполнением костномозговой полости и с вытеснением костного мозга. У некоторых животных разрастание костей распространяется на весь скелет. У некоторых оно ограничивается трубчатыми костями. У некоторых оно ограничивается тазовыми костями. Содержание в костях золы, особенно кальция и фосфора увеличивается. У самок вообще золы в костях больше, чем у самцов. Эта разница еще больше увеличивается от введения эстрогена (Wentworth, Smith, Gardner).

При нормальной функции половых желез костная ткань служит депо кальция для образования оболочки яйца у птиц, для формирования скелета плодов у живородящих, для кальцинации молока у млекопитающих. Может быть, эти периодические потребности определяют какую-то несовсем ясную связь между функцией половой железы и функцией паращитовидной железы. В разных условиях эстрогенной гормонизации в паращитовидных железах наблюдаются морфологические изменения. Так, число митозов в паращитовидной железе уменьшается от введения фолликулина. После предварительного введения прогестерона этой реакции не бывает. У кастрированных животных число митозов в паращитовидной железе оказывается увеличенным. Оно снова уменьшается от введения фолликулина (Bastenie, Zylberzac).

Одно из нарушений кальцийного обмена, связанное с влиянием полового гормона, — образование мочевых камней. У мышей довольно часто бывают спонтанные мочевые камни. Если же вводить женский половой гормон, у самок частота выпадения мочевых конкрементов не увеличивается, но у самцов повышается с 4,1% до 43,7%. Мочевые камни мышей, выпадающие спонтанно и выпадающие в условиях гипергормонизации, состоят главным образом из фосфорнокислых солей магния и кальция с небольшой примесью органических соединений (Schenken, Burns, MacCord).

Азотный обмен у кастрированных животных остается без перемен (Lutjé). Однако, некоторое заторможение азотного обмена, маскированное в условиях нормального питания проявляется тем, что при голодании у кастрированных собак и кроликов ограничение выделения азота выражено отчетливее, чем у нормальных животных (Korenchevsky).

Кастрация самцов сопровождается усилением на 25—50% выделения креатиновых тел. Зависимость креатининурии от выпадения гормональной функции половой железы доказывается тем, что пересадка мужской половой железы кастрированным самцам ликвидирует креатининурию. Если трансплантат вырезать, креатинурия снова возвращается. Так же, как трансплантация, ликвидирует посткастрационную креатинурию введение тестикулярной эмульсии или тестикулярного экстракта (Schrire, Zwarenstein). У самок кастрация тоже вызывает усиленное выделение креатинина. Но это усиление нарастает медленно, после латентного периода в несколько месяцев. Оно выражено слабее, чем у самцов. Так же, как тестикулярная эмульсия у самцов, овариальная эмульсия у самок сглаживает посткастрационную креатинурию. У здоровых животных гормональные препараты половых желез тоже вызывают уменьшение выделения креатинина, но в значительно меньшей мере, чем у животных кастрированных (Schrire, Zwarenstein).

У кроликов тестостерон способствует ретенции креатина. Введенный креатин фиксируется мышцами (Williams, Gullick).

Дети выделяют креатин при физиологических условиях (Rose). После полового созревания у мальчиков выделение креатина прекращается. У девочек иногда прекращается тоже, но иногда и сохраняется. Креатинурия после кастрации бывает у многих животных. У человека тоже недостаточность половых желез сопровождается креатинурией.

Старые люди с угасшей половой функцией выделяют ввено введенный креатин полностью, тогда как нестарые люди при аналогичных условиях дозировки и введения креатина задерживают. Так же быстро и полно, как у стариков, выво-

дится ввенновведенный креатин женщинами, пережившими климактерический возраст (Remen). Спонтанная креатинурия— частый спутник недостаточности половых желез различного происхождения. Гормональный препарат провирон устраняет эту спонтанную креатинурию, если только у больных нет дегенеративного заболевания мышечной системы.

Влияние прогестина на спонтанную креатинурию у женщин с недостаточностью половых желез менее постоянно (Schittenhelm, Bühler). В детском возрасте до периода полового созревания креатинурия представляет собой физиологическое явление. После введения креатина дети выделяют в неизменённом виде большую часть экзогенного креатина, чем взрослые. Но после полового созревания спонтанная креатинурия исчезает и толерантность к экзогенному креатину приближается к толерантности взрослого человека. Дети с преждевременным половым созреванием удерживают и утилизируют часть ввенновведенного креатина, как взрослые (Beumer). Таким образом, клинические наблюдения соответствуют данным эксперимента, показывающим участие половых гормонов в креатиновом обмене и нарушение этого обмена с потерей способности к фиксации и утилизации креатина при гормональной недостаточности половых желез.

Некоторые формы нарушения гормональной функции половых желез у человека

Половые железы прodelывают определенные фазы развития и дифференцировки, начиная с дифференцировки межуточной ткани во время внутриутробной жизни и кончая возрастной инволюцией сначала герминативной ткани, потом межуточной. Отсутствие половых желез, недостаточное их развитие, запоздалое развитие, преждевременная инволюция создают условия для развития разных клинических форм гипогенитализма. Значительно реже клиницисту приходится иметь дело с преждевременным развитием половых желез, с их избыточной функцией, определяющей состояние гипергенитализма. Извращение функций половых желез сопровождается и вызывает различные заболевания у человека.

Очень редки случаи одновременного развития и мужской и женской половых желез, случаи истинного гермафродитизма. Название этого заболевания происходит от собственного имени мифологического существа Гермафродита, сына Гермеса и Афродиты, слившегося в одно целое с нимфой Сольмазией. Наиболее экзотичный случай истинного гермафродитизма описан Virchow'ым, Friedreich'ом, Schulze'ом. „Эти авторы описали гермафродита Катарину Гоман, который с 16 лет

считал себя мужчиною и имел половые сношения в женщинами. В 20 лет у него появились менструации, увеличились грудные железы, и он стал жить с мужчинами, как нормальная женщина. В 42 года после прекращения *menses*, переименовав имя Катарина на Карл, женился и имел сына. При исследовании его, Virchow нашел живых сперматозоидов, в то же время правильные менструации говорили о существовании функционирующего яичника" (Ауслендер). Больше в литературе таких полных случаев гермафродитизма нет. Гораздо чаще встречаются случаи ложного гермафродитизма, т. е. развития несоответственных полу больного или больной мужских или женских признаков.

Недоразвитие, позднее развитие или преждевременное прекращение функции мужских половых желез вызываются в клинический синдром, названный Tandler'ом и Gross'ом **евнухоидизмом**. Подобно тому, как в условиях эксперимента, картина гормональной половой недостаточности в значительной мере зависит от того, в каком возрасте животное подвергалось кастрации, так и клиническая картина евнухоидизма зависит от того, в каком возрасте наступило прекращение гормональных функций половой железы. Tandler и Gross различают две формы евнухоидизма — евнухоидный гигантизм, который развивается главным образом при рано наступившей недостаточности, и евнухоидное ожирение, когда недостаточность половой железы наступает у человека после заканчивания формирования и окостенения скелета. В основных чертах симптомы клинического евнухоидизма соответствуют симптомам, наблюдаемым у кастрированных животных. Это прежде всего — потеря признаков пола, недоразвитие или обратное развитие половой системы и вторичных половых признаков. Вторым признаком — избыточный рост в длину за счет роста трубчатых костей, вследствие запоздалого замыкания эпифизарных швов.

Ожирение гипогенитального происхождения носит определенный характер, отличный от характера ожирения экзогенного, вызванного избыточным питанием и ограничением мышечного движения. Жир не располагается равномерно по всей подкожной клетчатке, но концентрируется на груди и на нижней части живота, тогда как шея, лицо и руки нередко остаются худощавыми. Избыточный рост в длину нередко сопровождается у мужчин и у женщин с недостаточностью гормональной функции половых желез нарушениями скелета в виде образования отдельных участков в костях с неполным обызвествлением или с деминерализацией, в виде изменений, напоминающих юношеский деформирующий остеохондроз, в виде неправильности положения стопы.

Инфантилизм или равномерная задержка роста всего организма, сохранение детскости у взрослого человека имеет разнообразные причины. Недоразвитие половых желез — одна из причин инфантилизма. Но недоразвитие половых желез и с ним вместе и всей половой системы — постоянный спутник инфантилизма любого происхождения.

Склерозирование и атрофия половых желез с одновременным склерозированием и гиалинизацией питающих железы сосудов выражаются преждевременным прекращением половой активности, — климактерическим состоянием, наступающим в ненормально раннем возрасте. Анатомические изменения при **климактерии** выражаются прежде всего прекращением созревания фолликулов. Склерозирование яичника наступает позже. Наряду с прекращением созревания фолликулов и образования желтых тел наступают атрофические изменения в слизистой оболочке и в мышечном слое матки. Особенно сильно подвергаются атрофии эластические волокна в матке. Железистая паренхима молочной железы подвергается обратному развитию и замещается жировой тканью. В клинической картине климактерия нередко на первый план выступают явления со стороны сердечно-сосудистой системы — в виде гипертонии, изменчивости сосудистого тонуса и распределения крови по сосудам, в виде тахикардии с тенденцией к нарушению правильности сердечного ритма, в виде стенокардических припадков.

Хлороз или бледная немочь — своеобразная форма гипохромного малокровия, наблюдаемая у женщин, особенно часто у подростков в период, предшествующий половому созреванию или во время полового созревания. Главная особенность этого заболевания заключается в несовершенстве синтеза гемоглобина. Эритроциты образуются и содержатся в периферической крови в количестве нормальном или близком к нормальному. Но характерно низкое содержание пигмента в каждом отдельном кровяном тельце.

Гипергенитализм или макрогенитосомия или pubertas praesox заключается в преждевременном развитии половых желез в раннем детском возрасте, иногда в очень раннем возрасте — у детей в первые годы жизни. У гипергенитальных детей появляются вторичные половые признаки. Конфигурация тела приобретает характер конфигурации взрослого человека. Преждевременное развитие особенно выражено в половой системе и в органах, связанных со вторичными половыми признаками.

Опухоли яичника, сопровождающиеся маскулинизацией или вирилизмом, редки. До сих пор в литературе описано всего 40 достоверных случаев маскулинизирующих опухолей яич-

ника. Иногда черты маскулинизма, связанные с овариальной опухолью, впервые проявляются во время беременности (Glaser, Haempel). Baldwin и Cafford наблюдали случай опухоли яичника у 24-летней негритянки, когда в клинической картине преобладали черты нарастающей маскулинизации. Удаление опухоли, которая оказалась атипической саркомой с кистозными образованиями и с гнездами оссификации, вернуло больной женственность. В случае MacLester'a у женщины, у которой черты вирилизма начали развиваться после 32-летнего возраста, в яичнике оказалась крупная опухоль, состоящая из двух видов клеток. Одни имели вид фибробластов, другие, располагающиеся по ходу сосудов, были круглы, полигональны. Гистологический вид последних с их жировыми включениями в протоплазму позволяет дифференцировать их, как интерстициальные элементы мужской половой железы.

Токсикозы беременности хорошо известны и у человека, и у животных. Среди животных особенно подвержены токсикозам беременности овцы и свинки. Смертельные случаи токсикоза беременности характеризуются поражением мозга, печени, почки и сердца. Вскрытие обнаруживает у погибших от токсикоза беременности в печени жировое перерождение с множественными кровоизлияниями и с очагами омертвения; в головном мозге — отек и воспаление; в сердце — жировую дегенерацию; в почке — дегенерацию и воспаление. Поражение почки воспалительным и дегенеративным процессом клинически выражается ацидозом, накоплением азотных небелковых соединений, особенно мочевины, креатинина и мочевой кислоты в крови. И у человека, и у животных токсикоз беременности сопровождается кетозом и повышением концентрации неорганических соединений фосфора в крови.

Н. Б. Келлер
1958

ГЛАВА 13

ГИПОФИЗ

- Введение.
- Строение гипофиза.
- Физиологические изменения гипофиза.
- Гистологические изменения гипофиза.
- Гистология гипофиза у человека.
- Химический состав гипофиза.
- Гипофизарная недостаточность.
- Гипофизарная недостаточность у детей.
- Гипофизарная недостаточность у взрослых.
- Влияние гипофиза на обмен веществ.
- Влияние гипофиза на обмен веществ.
- Значение гипофиза для роста.
- Значение гипофиза для двигательной активности.
- Взаимоотношение гипофиза и нервной системы.
- «Антигенное» свойство гипофиза.

Проф. Н. Б. МЕДВЕДЕВА
чл.-корресп. АН УССР

ГЛАВА ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ

ГИПОФИЗ

Вступление.

Структура гипофиза.

Физиологические изменения структуры гипофиза.

Патологические изменения гипофиза.

Гомологи гипофиза у беспозвоночных.

Химический состав гипофиза.

Гипофизарная недостаточность.

Гипофизарная недостаточность в эксперименте.

Гипофизарная недостаточность в клинике.

Влияние гипофиза.

Влияние гипофиза на обмен веществ.

Значение гипофиза для роста.

Значение гипофиза для двигательных реакций.

Взаимоотношение гипофиза и нервной системы.

„Антигенное“ свойство гипофизарных гормонов.

Гипофиз

Вступительное

Гипофиз, как анатомический орган, описан впервые в 1544 г. Визлиусом. Физиологическое значение его было выяснено гораздо позже, хотя представление о нем существовало с древности. В древности считали, что гипофиз является органом, выделяющим какие-то вещества, влияющие на организм. В XVII в. Визлиус описал его как орган, выделяющий какие-то вещества, влияющие на организм. В XVIII в. Визлиус описал его как орган, выделяющий какие-то вещества, влияющие на организм. В XIX в. Визлиус описал его как орган, выделяющий какие-то вещества, влияющие на организм. В XX в. Визлиус описал его как орган, выделяющий какие-то вещества, влияющие на организм.

ГИПОФИЗ

Проф. Н. Б. Медведева

Вступление

Гипофиз, как анатомическое образование, известен очень давно. Физиологическое же значение его было выяснено гораздо позже, хотя представление о мозговом придатке как об органе, выделяющем какие-то продукты, зародилось значительно раньше, чем была выяснена его внутрисекреторная функция. Название *hypophysis*, т. е. вырост вниз было дано *Sömmering*'ом в отличие от *epiphysis*, т. е. выроста вверх. Раньше гипофиз описывался под разными названиями—*glans pituitam excipiens Vesale*'я, *caput rosae*, *colatorium*, *labrum*, *infusorium*, *lacune*, *concha pelvis*, *embotum*, *pelvis colatoria*, *sentina enccephali*. До признания гипофиза железой внутренней секреции ему приписывали ряд разных функций. *Galien* считал его фильтром, через который переходит в нос образующаяся в мозге слизь. *Vesal* присоединился к этой точке зрения. Иногда гипофизу приписывались еще более фантастические функции. Например, *Piccolomini* (XVII век) объявил его пробкой, или клапаном, закрывающим мозг, чтобы оттуда не вышел бы жизненный дух. *Descartes* (XVIII век) включил гипофиз в начертанный им параллелограмм, в центре которого он поместил эпифиз—седалище души. Однако, уже очень рано стали подозревать экскреторную функцию и какое-то подобие секреторной функции гипофиза. Так, по мнению *Spiegel*'я, гипофиз выводит в кровь отбросы мозга. *Willis*, *Vieussens*, *Sylvius*, *Boerhaave*, *Monroe* считали функцией гипофиза образование спинномозговой жидкости. В дальнейшем *Monroe*, *Sylvius*, *Boerhaave* стали приписывать ему образование лимфы. *Magendie* (1847) описывал гипофиз как орган, близкий по структуре к лимфатическому узлу, функция которого заключается в собирании лимфы из мозга и в выделении ее в мозг. До второй половины XIX века значительно был распространен взгляд на гипофиз как на образование нервное (*Lieutaud*, *Book*, *Gall*, *Hirzel*, *Tiedmann*, *Breschet*, *Bourgery*, *Garus*, *Bazin*, *Luscke*). Но уже в XVII веке было сделано предположение, что гипофиз образует и выделяет в мозг какое-то специфическое вещество.

ческое вещество (Diembrock). В XVII же веке Litré признал, что гипофиз, кроме лимфы, образует и выделяет в кровь какое-то специальное, специфическое вещество. В дальнейшем образование в гипофизе секрета было описано Meckel'ем. Lieugeois (1860) включил гипофиз в плеяду так называемых кровяных желез. Окончательно гипофиз был причислен к железам внутренней секреции после опубликования Marie наблюдений о нарушении роста и развития у человека, связанном с заболеванием гипофиза (1886).

Первое подробное и толковое описание гипофиза принадлежит Перемежке и относится к 1867 г. Перемежка описал гипофиз человека и млекопитающих, состоящим из двух частей—передней главной части, или коркового слоя и задней нервной доли, одетой, как покрывкой, передней долей и отделенной от нее полостью. Между этими долями, прилегая к нервной доле, располагается, согласно описанию Перемежки, белый мозговидный слой. В 1875 г. Michalkowicz описал образование гипофиза путем выпячивания с основания мозга, которое в процессе эмбрионального роста соединяется с дивертикулом гортани. Таким образом, уже со второй половины XIX века гипофиз был признан железой внутренней секреции, состоящей из двух генетически и гистологически разных тканей—из нервной (нейрогипофиз, или нервная часть, или задняя доля) и эпителиальной (прегипофиз, или антегипофиз, или передняя часть, или железистая доля).

Гипофиз обнаружен у всех животных. Аналоги гипофиза, особенно нервной доли его обнаружены и у многих беспозвоночных (см. дальше). Относительный размер гипофиза у человека меньше, чем у животных. Наибольший относительный размер гипофиза имеет у птиц. Так, сравнение веса гипофиза с весом мозговых полушарий показало, что у птиц полушария мозга весят в 52—99 раз больше, чем гипофиз, у жвачного животного в 75—120 раз больше, чем гипофиз, у грызунов—в 140—360 раз больше, у лошадей—в 352 раза, у свиней—в 480 раз, у диких животных—в 723—960 раз, у человека—в 2304 раза больше. Средний вес гипофиза у коровы равен 3,8 г, у быка—3,55, у лошади 2,068, у собаки в 20 кг весом 0,094 г, у собаки весом в 6—10 кг—0,04 г, у кролика 0,018 г, у свинки 0,015, у крысы—0,005 г. Гипофиз взрослого человека весит 0,563—0,731 г (Caselli, Erdheim). У женщин он несколько тяжелее, чем у мужчин. Сравнение веса гипофиза у маленьких и крупных собак показало, что с увеличением размера животного размер гипофиза увеличивается непропорционально общему увеличению тела, т. е. относительный размер гипофиза меньше у крупных собак. У самок гипофиз крупнее (Oboussier). Доместификация животного связана

с уменьшением относительного размера гипофиза. Так, у диких свиней гипофиз относительно крупнее, чем у домашних (Herre, Wolf). Передняя доля гипофиза кита весит от 16,5 до 53,5 г, в среднем 32,2 г, нервная доля от 1,0 до 1,9 г, в среднем 1,4 г, ножка от 0,6 до 0,8 г, в среднем 0,7 г. Весь кит весит 100000—150000 кг. Таким образом, размер гипофиза у кита по отношению к размеру его тела очень невелик (Volsö).

Структура гипофиза

Мозговой придаток расположен под основанием мозга. Он свисает с основания мозга на воронке и на ножке; выполняет турецкое седло основной кости, не выходя из мозговых оболочек. Твердая мозговая оболочка выстилает турецкое седло, охватывает гипофиз, оставляя отверстие для прохождения воронки (*infundibulum*), связывающей гипофиз с мозгом. Уже макроскопично в гипофизе можно различить три части—переднюю, охватывающую или почти охватывающую заднюю нервную долю, и узкую полоску ткани, окаймляющую спереди нервную долю—межуточную часть, или *pars intermedia*. Эта часть хорошо выражена у некоторых животных—у жвачных, у кошки, у собаки и лошади. Эта ткань с нервной доли переходит на ножку гипофиза, покрывая ее, подобно оболочке, тонким слоем, поднимающимся по воронке, и доходит до серого бугра основания мозга, где прикрепляется воронка. У человека *pars intermedia* хорошо оформлена в первом периоде жизни. Но у взрослого человека, когда щель между передней и задней долями разделяется на отдельные полости крупные и мелкие, межуточная часть теряет непрерывность, становится неотчетливой, местами как бы внедряется в нервную долю, благодаря чему на некоторых участках железистая и нервная доли приходят в непосредственное соприкосновение. Межуточная часть гипофиза вместе с железистой происходит из соматической эктодермы, врастающей из ротового эпителия или из эктодермы нижней губы.

Помимо мозгового придатка, добавочная гипофизарная ткань обнаруживается иногда в виде так называемых аксессуарных гипофизов: 1) в виде черепной добавочной гипофизарной ткани, расположенной в толще мозговой оболочки, покрывающей турецкое седло; 2) в виде внутрикостных образований в краниофарингеальном канале; 3) в виде скопления гипофизарной ткани под слизистой оболочкой глотки. Эти глоточные гипофизы среди всех добавочных образований у человека встречаются наиболее часто. Одеты фиброзной капсулой, они представляют собой скопление клеток, подобных клеткам передней доли гипофиза—полигональных хромофильных и хромо-

фобных элементов. Значение этих добавочных гипофизов расценивается разно. Так, Arena считает их недифференцированными рудиментами, лишенными физиологического значения. Pende подчеркивает сходство их с интермедиарной тканью. Civarelli и Citelli считают аксессуарные гипофизы у человека полноценным, функционирующим, как ткань главного гипофиза, образованием.

Гипофиз есть у всех позвоночных и хордовых. „Далекое предки позвоночных имели железу внешней секреции, проток которой открывался в полость рта. При дальнейшей эволюции этих животных проток облитерировался и исчез, железа внешней секреции превратилась в железу внутренней секреции. Эти древние филогенетические отношения, однако, иногда выявляются и у современных животных: при некоторых аномалиях развития сохраняется незаросшим носонебный проток. При гистологическом исследовании этой области находят остатки не только протока, но и участки ткани железы (фарингеальный гипофиз). Очень хорошо эти отношения можно проследить у *polypterus*, где через парасфеноидальный хрящ и покрывающий его эпителий проходит проток, делающий возможным сообщение между гипофизом и полостью глотки, а также у ряда других животных“ (Данилов).

У ланцетника (*amphioxus lanceolatus*) можно найти не настоящий гипофиз, но некоторый гомолог его в виде Müller'овского ресничного органа, функция которого заключается в поддержке тока воды, орошающей нервную систему ланцетника. „Если из этого образования, действительно, в процессе эволюционного развития животного возникает гипофиз, то здесь имеется удивительный параллелизм с развитием щитовидной железы, формирующейся из эндостия“ (Данилов). Представление о боковом кармане Kölliker'a как о гомологе гипофиза в настоящее время оставлено. У наиболее просто организованного позвоночного — у цикlostомы — гипофиз состоит из нервной, межуточной, туберальной и передней долей (Tilney). Гипофиз миксин представляет собой полый орган, состоящий из железистой и инфундибулярной тканей. Полость его сообщается с мозгом (Kupffer). Железистая часть построена по типу трубчатой железы, причем просветы трубок сообщаются с субарахноидальным пространством, куда выделяется их секрет (Heller). Железистая часть, или „истинный гипофиз“, как назвал его Retzius, отделяется соединительной тканью от нервной части. Последняя представляет собой выпячивание мозга. В железистой части гипофиза *retziusomus marinus* дифференцированы хромофильные и хромофобные элементы (Sterzi). Гипофиз миноги состоит из трех частей: первая — эпителиальная, состоящая из хорошо окраши-

вающихся, расположенных довольно правильными и аккуратными рядами клеток; вторая—средняя, состоящая из плохо окрашивающихся клеток, и третья—задняя. Эпителиальная часть, расположенная впереди нервной, охватывает нервную часть почти полным кольцом эпителиальной ткани. Ближе к передней поверхности располагаются в несколько рядов зернистые клетки, хорошо окрашивающиеся эозином и железным гематоксилином — аналоги хромофильных клеток. Ближе в нервной доле располагаются не зернистые и слабо окрашивающиеся клетки — аналоги хромофобных элементов. Эти две ткани довольно отчетливо отграничены одна от другой. Межуточная доля плотно примыкает к нервной. Она состоит из вытянутых в длину, хорошо окрашивающихся железным гематоксилином, заостренных клеток (Herring). В гипофизе *petromyzon planeri* передняя доля тесно соприкасается с межуточной, межуточная — с нервной.

У селахий гипофиз — массивный железистый орган, построенный из анастомозирующих клеточных тяжей. Хромофильные клетки концентрируются преимущественно в вентральной, хромофобные — в дорсальной половине. Гипофиз *raja batis* — вытянутое, заостренное с переднего конца и расширенное с заднего конца образование. Клетки эпителиальной доли располагаются рядами по ходу сосудов. Нервная доля тонка и плохо оформлена. Тонкой пластинкой она завершает железистую долю. Коллоида в гипофизе ската не видно.

У костистых рыб железистая часть меньше, чем у телеостов. Воронка и нервная доля обособлены от железистой части. В железистой части значительно преобладают хромофобные элементы. Гипофиз трески (*gadus morhua*) по структуре приближается к гипофизу птиц и млекопитающих. Три рода ткани — две более объемистые, эпителиальные и третья меньшая нервная — хорошо различимы уже макроскопически. Железистые клетки передней доли располагаются тяжами по сосудам. Они содержат хорошо окрашивающуюся зернистость. Клетки межуточной доли мелкие и круглые. Окрашиваются они плохо. Нервная доля состоит из эпендимальных, нейроглиальных клеток и из небольшого числа настоящих нервных элементов. В клетках нервной доли можно видеть зернистость и небольшие гиалиновые вкрапления. Гипофиз колюшки (*gastrosteus oculatus*) тоже имеет три доли. Гипофиз этой рыбы характеризуется весьма скудным кровоснабжением. В передней доле различаются два вида клеток — неокрашивающиеся незернистые хромофобные элементы и окрашивающиеся кислыми красками зернистые элементы. Интересно, что в гипофизе колюшки можно видеть переходные формы от хромофобных к хромофильным элементам. Базофильных клеток в нем нет. Клетки

межуточной доли—настоящие эпителиальные клетки с сезонными проявлениями секреторной активности. В конце зимы и в течение весны эти клетки имеют вид клеток с высокой секреторной деятельностью. Летом и осенью они пребывают в состоянии покоя.

У земноводных и пресмыкающихся значительно развита нервная доля. В железистой доле в передней части сконцентрированы преимущественно хромофобные клетки, в задней половине—преимущественно хромофильные. Гипофиз *bufo vulgaris* состоит из трех хорошо оформленных частей. В передней доле хорошо дифференцированы два вида клеток—хромофильные зернистые и хромофобные незернистые элементы с различными переходными формами между этими двумя видами клеток. Гистологически прегипофиз жабы очень близок к гипофизу млекопитающих. Нервная доля—круглое или слегка вытянутое образование, состоящее из нейроглиальных и эпендимальных клеток. Межуточная доля—ряды мелких, лишенных зернистости, правильно расположенных клеток. Гипофиз *necturus maculosus* имеет четыре доли—переднюю, межуточную, туберальную и нервную. В передней доле, как и в гипофизе млекопитающих, дифференцированы хромофобные, ацидофильные и базофильные элементы. В хромофобных клетках и в ацидофильных клетках между зернами располагаются мелкие осмирующиеся включения. Среди эозинофильных клеток можно различить четыре вида: одни из них содержат обильную мелкую зернистость. Ядро их кругло, расположено эксцентрично, сдвинуто к стороне клетки, контактирующей с капилляром. Зернистость других крупна и настолько обильна, что заполняет почти всю цитоплазму. Третьи характеризуются большим числом вакуол. Четвертая форма характеризуется наличием многочисленных сфероидных образований, описываемых под названием „секреторных шаров“. Эти четыре формы, или четыре состояния обусловлены разными фазами секреторного процесса одного вида клеток. Клетки туберальной и межуточной долей базофильны. В туберальной доле совсем не видно кровеносных сосудов. В межуточной части можно видеть только немногочисленные капилляры. Эпителиальная часть гипофиза черепахи и ящерицы построена из кубических клеток, располагающихся в виде мелких фолликулов, в полости которых содержится гомогенная коллоидная масса. Клетки, образующие стенки этих фолликулов, по большей части незернисты. Между фолликулами, не приходя в контакт с их полостью, располагаются широкими тяжами зернистые и хорошо окрашивающиеся клетки. Незернистые клетки стенок фолликулов очень похожи на клетки межуточной доли млекопитающих. Вид этих клеток, наличие коллоида

между ними позволяют смотреть на них как на аналогов клеток межуточной доли гипофиза млекопитающих. Нервная доля гипофиза черепахи и ящерицы построена из нейроглии, эпендимы и нервных волокон. Между клетками нервной доли — гомогенное желатинообразное вещество, гиалиновые включения, коллоид. Туберальная доля есть не у всех пресмыкающихся. Так, она есть у черепахи, но ее нет у змеи и у ящерицы.

В гипофизе птиц, свисающем на длинной ножке, хорошо обособлены обе части. В передней доле дифференцированы хромофильные и хромофобные элементы. Туберальная доля птичьего гипофиза примыкает к серому бугру. Существование межуточной доли спорно. Одни исследователи признают межуточной долей часть прегипофиза, обращенную к нервной доле. Другие же исследователи отрицают существование этой доли в птичьем гипофизе. Между передней и нервной долями — широкая полоса разделяющей их соединительной ткани. Хромофильные клетки прегипофиза птиц располагаются преимущественно в участке, прилежащем и охватывающем нервную долю. В выступающей вперед более массивной части передней доли преобладают элементы хромофобные (Sterzi, Gentes). Клетки передней доли гипофиза петуха компактными рядами идут по сосудам и окружают многочисленные капилляры. Большинство их мелко. Они содержат нежную и дробную зернистость. Среди этих мелких клеток попадаются отдельные экземпляры, содержащие интенсивно окрашивающуюся зернистость (Heller). Нервная доля гистологически похожа на нервную долю гипофиза млекопитающих: нейроглия, много нервных волокон, между ними коллоидные включения. Нервная доля гипофиза и воронка птиц почти целиком охвачены рядами эпителиальных клеток.

Нервная и железистая доли гипофиза, генетически различные, имеют различное гистологическое строение. „Задняя доля состоит из рыхлой стромы, в которой соединительнотканые элементы перемешаны с нейроглией, причем последние преобладают над первыми“. „Ткань очень бедна сосудами и часто инфильтрована аморфным веществом, напоминающим *substantia gelatinosa Rolandi* спинного мозга“ (Biedl). По мнению Kohn'a, основная ткань нейрогипофиза представляет собой преимущественно глию, родственную эпендимальной ткани. Нейроглиальные элементы — звездчатые клетки с крупным ядром (Fello), или астроциты с многими отростками, уплощенными на концах, подобно отросткам астроцитов больших мозговых полушарий (Cajal). Эти клетки содержат своеобразный пигмент — бурожелтый и зернистый, располагающийся главным образом, если не исключительно, в отростках

клеток. Количество его увеличивается с возрастом (Kohn). Природа и значение этого пигмента не выяснены. Это не жир и не липохром, так как он не осмируется, не окрашивается суданом, ни шарлахом, ни сафранином. Но с другой стороны, он растворяется в таких жирорастворителях, как эфир, ксилол, спирт, хлороформ, бензол, кедровое масло. Он устойчив к минеральным и органическим кислотам и к щелочам. Серная кислота окрашивает его в черный цвет, железный гематоксилин—тоже в черный цвет, нейтральная красная—в красный, краска Гимза—в синий, толуидиновая синька, полихромная метиленовая синька, пиронин—в зеленый цвет. Pende считает этот пигмент секреторным продуктом глиозных клеток. Однако, в самих глиозных клетках пигмента очень мало (Stumpf). Он обнаруживается в соединительной ткани, окружающей нейрогипофиз, в промежутке между железистой и нервной долями, в клетках железистой доли—в части ее, прилегающей к нейрогипофизу. Пигмента в нейрогипофизе оказывается тем больше, чем больше базофильных элементов из передней доли перемещается в нервную (см. дальше). Vogel связывает появление пигмента в нейрогипофизе с миграцией базофильных прегипофизарных элементов. В человеческом гипофизе пигмент появляется с четвертого года жизни. „Количественная и пространственная связь между накоплением пигмента и прониканием клеток указывает на существование причинной связи между этими двумя явлениями“ (Biedl).

Между элементами примитивной глии нейрогипофиза располагается некоторое количество нервных клеток (Krause, Berkeley). Однако, наличие нервных клеток в нейрогипофизе многими оспаривается (Kolliker, Caselli). В поисках нервных элементов у крысы Ramon у Cajal описал какие-то неопределенные клетки, не настаивая на их нервном характере. Нервные волокна из основания мозга через воронку и ножку спускаются в гипофиз в большом числе, образуют в нем густое сплетение и оканчиваются свободно (Ramon у Cajal, Genter, Thaon, Sevagnone). Bucy описал в ножке гипофиза быка нейроглиальные клетки, названные им питуицитами. Питуицит—клетка с многочисленными протоплазматическими отростками, один или несколько из которых имеют концевую пластинку, связанную с соединительнотканной клеткой или с клеткой мягкой мозговой оболочки. Эти отростки импрегнируются серебром, как олигодендроциты и микроциты. Питуициты расположены диффузно вокруг нервных волокон. В гипофизе разных видов позвоночных питуициты похожи одни на других (Griffith). Geiling и Robbins описали питуициты кита как клетки, похожие на эпендимальных спонгиобластов эмбрионального мозга или эпендимальной опухоли. Griffith

описывает питуициты как отростчатые, мелкозернистые клетки, похожие на астроциты и на олигодендроциты. Питуициты и астроциты происходят из спонгиобластов. Питуициты, в противоположность спонгиобластам, размножаются прямым делением. В протоплазме питуицита много круглых липоидных включений, окрашивающихся в черный цвет осмиевой кислотой.

Среди элементов нервной доли гипофиза обнаруживаются мелкие кистозные образования, принадлежащие ткани межуточной доли, и отдельные клетки, весьма напоминающие железистые клетки прегипофиза. Это—главные клетки прегипофиза (Löwenstein) и его базофильные клетки (Erdheim). Они лежат или единично или группами, иногда, особенно в гипофизе старых субъектов, целыми тяжами (Kohn). Отноительно происхождения этих клеток в нейрогипофизе Biedl написал, что сначала он „примкнул к мнению Kohn'a, согласно которому все эпителиальные железистые элементы и продукты задней доли происходят из передней доли и генетически, гистологически относятся к ткани переднего железистого тела. А теперь, при ближайшем изучении *pars intermedia* у животных, я пришел к убеждению, что в упомянутых здесь элементах человеческого мозгового придатка мы имеем нечто аналогичное элементам *pars intermedia* и, вероятно, производное *pars intermedia*; эпителиальный слой генетически и гистологически совершенно отличен от эпителия передней доли. Существенным доказательством этого служит, между прочим, установленный Wiechowski'm факт, о котором упоминает Kohn,—что с вытяжкой из человеческого нейрогипофиза, который вовсе не имеет эпителиального слоя, можно получить те же физиологические действия, что и с вытяжками из гипофизов животного. Нет сомнения, что здесь эпителиальные элементы являются носителями действия вытяжки. Но так как такое же действие присуще только вытяжкам из *pars intermedia*, но не вытяжкам из железистой передней доли, надо уже отсюда сделать вывод, что эти эпителиальные элементы нейрогипофиза относятся не к передней доле, а к *pars intermedia*“. Элементами межуточной доли эти клетки считал и Tölken. Soyer описал их под названием „загадочных клеток“.

Pars intermedia у тех животных, у которых она хорошо развита, построена из эпителиальных клеток, расположенных несколькими слоями и отделенных от нейрогипофиза очень тонким соединительнотканым слоем. Эта часть содержит много кровеносных сосудов. Эпителиальные клетки круглы или овальные. Протоплазма некоторых из них светла. Они содержат тонкую, почти неокрашивающуюся зернистость.

В некоторых из этих клеток преобладает, наоборот, крупная выразительно-ацидофильная зернистость. Многие клетки содержат жировые включения. Ядро бледно, кругло, бедно хроматином. Оно содержит несколько ядрышек и располагается центрально. Клетки располагаются местами правильными рядами, местами образуют нечто вроде пузырьков, содержащих иногда гомогенную и аморфную, похожую на гиалин или на коллоид, иногда мелкозернистую массу. В гипофизе человека такие коллоидные образования обнаруживаются между третьим и четвертым месяцами эмбриональной жизни.

У человека интермедиарная часть имеет структуру непрерывной каймы только в эмбриональном и в раннем детском возрасте. Позднее эта кайма замещается рядом более или менее крупных кист, наполненных коллоидом. Эти кисты как бы вдавливаются в нервную долю, образуя в ней полости, выстланные эпителием и содержащие коллоид.

Эпителиальные клетки передней доли гипофиза располагаются по большей части компактными рядами, редко трубками, разделенными соединительнотканной стромой и многочисленными сосудами. При обычной окраске гематоксилином и эозином срезы передней доли гипофиза выглядят необыкновенно пестрыми, состоящими из разнообразных элементов, одни из которых почти совсем не окрашиваются, другие окрашиваются в синий цвет, третьи — в яркокрасный, четвертые — в бледнорозовый, одни из которых кажутся как бы пустыми, другие — содержащими более или менее крупную базофильную и ацидофильную зернистость. Клетки с слабо окрашивающейся или с вовсе не окрашивающейся протоплазмой называются хромофобными, или главными, клетки с хорошо окрашивающейся протоплазмой — хромофильными. Среди последних по их тинкториальным особенностям различают базофильные, или цианофильные и ацидофильные, или эозинофильные элементы. Ацидофильные клетки Launois разделил на три группы: мелкие зернистые клетки с компактным ядром; судано- и фуксинофильные клетки — среднего размера, отчетливо обрисованные, содержащие крупное богатое хроматином ядро; крупные сидерофильные клетки с расплывчатым пузырькообразным ядром. Базофильные клетки тоже можно разделить на три группы: мелкие клетки с обильной расплывчатой зернистостью и с сдвинутым к периферии ядром; клетки среднего размера с обильной зернистостью с богатым хроматином ядром; самые крупные среди базофильных элементов клетки, имеющие мелкую и крупную зернистость и пузырькообразное ядро. Кроме хромофильных элементов и главных клеток с их крупным ядром и малым количеством бледной и гомогенной протоплазмы, в прегипофизе обнаружены ядра,

совсем лишенные протоплазмы, — свободные или голые ядра. Распределение всех этих клеток неопределенно и непостоянно. Соотношение числа их весьма изменчиво. Иногда удается установить причину этих изменений (см. дальше). Но очень часто эти изменения пропорции не поддаются объяснению. В гипофизе человеческого плода все клетки относятся к хромофобным. На первом году жизни обыкновенно в центральной части появляются сначала базофильные, вслед за ними ацидофильные клетки. Число хромофильных элементов увеличивается с возрастом. Особенно быстро это увеличение идет во время полового созревания. Затем оно более медленно продолжается приблизительно до 40-летнего возраста. После 40 лет число эозинофилов уменьшается. Появляются крупные вакуолизированные, часто содержащие по несколько ядер клетки, характеризующие старческий гипофиз. Помимо базофильной и ацидофильной зернистости, в эпителиальных клетках прегипофиза обнаруживаются митохондрии в виде суданофильных зернышек, жировые включения и коллоидные капли.

Frank приводит подробное описание структуры передней доли гипофиза свинки. Прегипофиз свинки состоит из тяжелой эпителиальных клеток, неправильно расположенных, сильно анастомозирующих, разделенных соединительнотканными прослойками и кровеносными сосудами. Капилляры местами имеют синусное строение. Среди тяжелой — немногочисленные полости, содержащие ацидофильную массу. Между тремя видами эпителиальных клеток — зернисто-ацидофильными, цианофильными и хромофобными — можно видеть ряд переходных форм. Ацидофильные клетки кубичны или полигональны, неправильно очерчены. Диаметр их 5—6 μ . Ядро кругло, зернисто. Иногда в нем содержатся несколько ядрышков. Протоплазма диффузно зерниста. Мелкие ацидофильные клетки (диаметром около 3 μ) имеют правильное очертание. Ядро их эксцентрично и окружено гомогенной, сильно окрашивающейся кислыми красками протоплазмой. Гиперацидофильные клетки пикнотичны. Протоплазма их гомогенна, лишена зернистости. Диаметр гиперацидофильных клеток равен 4 μ . Среди ацидофильных элементов обыкновенного размера встречаются гипоацидофильные элементы, содержащие немногочисленные зерна в протоплазме. Цианофильные клетки полиэдричны, иногда треугольны. Размер их 6—7,5 μ . Протоплазма их диффузно зерниста. Помимо таких типичных цианофильных элементов, встречаются разновидности их в виде мелких — около 3 μ в диаметре — гипоцианофильные, гиперцианофильные клетки с пикнотическим ядром, клетки в виде цианофильных плазмодиев 12—14 μ в диаметре, содержащие

по 3—5 ядер. Хромофобные клетки имеют диаметр 5 μ . Эти неправильно очерченные и лишенные зернистости клетки — переходные формы между ацидофильными и цианофильными элементами — характеризуются наличием смешанной зернистости. Переходные формы между хромофобными и хромофильными элементами различаются по количеству и размеру зерен. Распределение отдельных элементов неопределенно и непостоянно. Мелкие ацидофильные клетки собираются иногда группами по периферии железы. Наиболее многочисленны ацидофильные элементы. Наименее многочисленны цианофильные клетки. Секреторный процесс Frank представляет себе, как накопление ацидофильной зернистости, затем выбрасывание ее с переходом клетки в гипoaцидофильное состояние. Дальнейшая судьба ацидофильного элемента различна. Он может принять вид гиперацидофильной пикнотичной клетки, или перейти в хромофобную клетку, или перейти в цианофильную форму. Цианофильная клетка, в свою очередь, претерпевает ряд превращений. Иногда она теряет часть своей зернистости и принимает гипociанофильную форму. Иногда протоплазма ее гомогенизируется, вследствие чего образуется гиперцианофильный элемент. Иногда ядро ее делится прямым путем на несколько ядер без деления протоплазмы. Таким путем возникают цианофильные плазмодии. Иногда цианофильная клетка делится полно митотическим делением, что связано с потерей зернистости и с переходом в хромофобный элемент. Некоторые цианофильные клетки подвергаются дегенерации с образованием гиперцианофильных элементов. Разные формы эпителиальных клеток гипофиза Frank рассматривает, как формы одной клетки в отдельных фазах секреторного процесса. Регенерация эпителия в гипофизе свинки совершается путем размножения клеток. Регенерация свободных ядер, подобно описанной Collin'ом и Rogowitch'ем у человека, у свинки значения не имеет. Клетки, состоящие почти из одних ядер, почти совершенно лишенные протоплазмы, — клетки дегенерирующие.

Lucien, Parisot и Richard написали в 1934 г. о коллоиде, как о главном секреторном продукте гипофиза. На основании различной окрашиваемости коллоида, Compté различает два вида его. По мнению Pirone'a, базофильная зернистость является источником одного из видов коллоида, ацидофильная зернистость — источником другого вида коллоида. Gaselli тоже описывает два вида или две формы гипофизарного коллоида — базофильный и ацидофильный, причем каждый вид коллоида происходит из соответственной зернистости. Но Collin считает гипофизарный коллоид однородным и разницу окрашиваемости объясняет разным содержанием в коллоиде

воды. Гистологическое исследование показывает различную судьбу коллоида: 1) он выходит из гипофиза кровеносными сосудами; 2) по ножке гипофиза он поступает в нервную ткань; 3) он выделяется в спинномозговую жидкость. В кошачьем гипофизе можно наблюдать переход капель коллоида в кровеносные капилляры (Collin). Капилляры гипофиза непосредственно контактируют с железистыми клетками. Местами стенка их прерывается (Soyer), что особенно облегчает переход коллоида в кровь. Впервые идею о возможности непосредственного перехода гипофизарного секрета в мозг высказал Livon. Biedl „на своих многочисленных препаратах находил такие гиалиновые тела в *pars nervosa* и в ножке мозгового придатка. Они лежат большей частью свободно в рыхлой ткани между тяжами волокон глии“. Collin в систематическом гистологическом исследовании гипофиза разных млекопитающих, птиц, потом гипофиза человека проследил перемещение коллоида из железистой доли в нервную, потом — в нервные центры основания мозга. Коллоид, вышедший из клетки, по периваскулярным пространствам и по межсоединительнотканым пространствам продвигается по направлению к серому бугру. В ножке гипофиза коллоидные образования видны вокруг амиелиновых нервных волокон, как будто коллоид перемещается по ходу нервного волокна по направлению к диэнцефалическим центрам. Его можно видеть в нервных ядрах серого бугра в виде капель, шариков, отростчатых сфероидов. Такое поступление коллоида непосредственно в нервную систему называется гипофизарной нейрокринией, в отличие от гипофизарной гемокринии, т. е. поступления коллоида в кровь.

Herring в 1908 г. нашел коллоид в полости третьего желудочка, что дало ему повод допустить переход коллоида из гипофиза в спинномозговую жидкость.

Относительно разного вида гипофизарного коллоида и разного вида гипофизарных эпителиальных клеток существуют две теории. Сторонники одной из них — теории унитарной — считают, что различная окрашиваемость, наличие разного вида зернистости, отсутствие зернистости определяются разными функциональными состояниями одной и той же клетки, т. е. разными фазами секреторного процесса одной и той же клетки (Benda, Rossi, Pirone, Joris, Herring, Gialla). По мнению Guerini, Launois, Gemelli, Throan'a, Fräutmann'a, хромофобное состояние соответствует секреторному покою и истощению, появление зернистости — состоянию секреторной активности; базофильная и ацидофильная зернистость соответствует разным формам секреции, доступным одной и той же клетке. Сторонники дуалистической теории считают базофильные и

ацидофильные клетки функционально разными, образующими свой собственный секрет (Gaselli, Thorn, Erdheim, Collina, Scaffioli, Delamare).

„По мере эволюции позвоночных передняя доля увеличивается. У низших позвоночных она складывается из простого ряда эпителия, у селахий уже формируются широкие складки, которые у более высоко организованных животных постепенно сжимаются и оказываются неправильно расположенными. Эти изменения проливают свет на гистологическую структуру передней доли гипофиза млекопитающих. При наличии простых плоских складок (селахий) эозинофильные клетки располагаются правильными рядами вдоль поверхности складок, снаружи от кровеносных сосудов. Сзади эозинофильных клеток находятся базофильные. У высших форм правильная складчатая структура нарушается, вследствие чего эозинофильные и базофильные клетки оказываются рассеянными по всей доле без видимой системы, если не считать расположения зрелых эозинофильных клеток, которые образуют кайму вокруг кровеносных сосудов и капилляров. Нервная доля гипофиза по мере эволюции позвоночных тоже увеличивается, причем она входит в более тесный контакт с передней долей, с другой стороны, ее нервные связи с центром мозга становятся все более и более мощными. Межуточная доля, очень хорошо развитая у амфибий и рептилий, на известном этапе эволюции, повидимому, начинает терять свое функциональное значение и переходит в разряд рудиментарных образований. Во всяком случае, вопрос о наличии этой доли в гипофизе человека — вопрос дискуссионный. Эта доля отсутствует в гипофизе птиц, кожа которых своим перьевым покровом так резко отличается от кожи других животных. Поскольку известно, что гормон межуточной доли имеет непосредственное отношение к пигментации наружных покровов, эти морфологические изменения следует ставить в связь с теми изменениями в механизме регуляции окраски животных, которые произошли в процессе эволюции“ (Данилов).

Физиологические изменения структуры гипофиза

Тонкая структура гипофиза меняется в зависимости от ряда физиологических условий. „Гипофиз не обладает гистологической структурой совершенно постоянной. Относительное число его различных элементов, группировка их, морфологический характер секреторных продуктов подвержены значительным изменениям при нормальных условиях, при разных проявлениях физиологической активности индивидов“ (Lucien, Parisot, Richard).

Признаки усиленной секреторной активности можно видеть в гипофизе при **мышечной работе** (Guerrini). Продолжительная и тяжелая мышечная работа, особенно утомление приводят гипофиз в состояние истощения с уменьшением содержания или даже с исчезновением нормальных секреторных продуктов. В условии эксперимента эти переходы от покоя к усиленной деятельности и потом к истощению легко наблюдать при отравлении столбнячным ядом.

Во время **зимнего сна** у зимнеящих животных в гипофизе заметно уменьшается число цианофильных элементов. При пробуждении число их, наоборот, увеличивается. При этом среди них можно видеть много делящихся клеток. Такие превращения Gemelli видел у сурка. Возможно, что такое пассивное состояние гипофиза обуславливается не только самым сном, но и общим затуханием всех жизненных процессов и голоданием (Rasmussen).

Возрастные изменения гипофиза. У человеческого зародыша эозинофильные клетки дифференцируются при длине эмбриона в 29 мм (Erdheim). Но Biedl у плода и у новорожденного в гипофизе находил только главные клетки—светлые и содержащие богатое хроматином ядро. В течение первого года жизни обозначаются хромофильные клетки—сначала цианофильные, потом эозинофильные. Но Stammer находил эозинофильные клетки в гипофизе уже у зародыша 19 мм длиной, тогда как базофильные, согласно его данным, появляются только в течение первого года внеутробной жизни. Hammar находил эозинофильные клетки у зародыша 22—27 мм длиной. Когда зародыш достигает 51 мм в эозинофильных клетках обозначаются признаки секреции. Thaon находил коллоид в гипофизе 3,5-месячного зародыша. Biedl тоже признавал секреторную активность зародышевого гипофиза. Гипофиз ребенка характеризуется строением в виде компактных тяжей, отчетливо разделенных капиллярами. Ядерная субстанция преобладает над протоплазматической, по сравнению с гипофизом взрослого человека. Везикулярных образований очень мало или совсем нет. Если признать коллоид секреторным продуктом, может показаться странным, что в детском возрасте, т. е. в возрасте, когда гипофиз как источник ростового гормона должен был бы функционировать особенно энергично, коллоида в гипофизе очень мало. Однако, по аналогии с щитовидной железой, можно допустить, что как раз малое содержание коллоида есть проявление усиленного его выделения и расходования, высокое содержание коллоида—проявление застоя его, т. е. пассивного состояния железы. Для детского возраста характерна энергичная секреция в кровь.

В старости гипофиз подвергается некоторой, правда, незначительной атрофии (Caselli). С другой стороны, именно в преклонном возрасте гипофизу свойственна склонность к аденоматозному разрастанию (Erdheim). Однако, это скорее относится к патологическим процессам в гипофизе, нежели к физиологическим возрастным изменениям. Количество соединительной ткани в гипофизе с возрастом увеличивается. Особенно разрастается периваскулярная соединительная ткань. Иногда это разрастание принимает характер настоящего склероза всей железы. Эпителиальные клетки проявляют все большую тенденцию к ацинозной и везикулярной группировке. Среди железистых клеток все большее преобладание приобретают цианофильные элементы. Иногда они группируются тяжами, компактными группами, похожими на аденомы. Базофильные элементы в старости перемещаются из железистой в нервную долю. Это — клетки, набитые грубыми базофильными зернами, содержащие вакуолы. Ядро их темно, богато хроматином, иногда пикнотично.

В нейрогипофизе в старости происходит уплотнение соединительнотканых и нейроглиальных пучков. Между ними обнаруживаются гиалиновые и псевдоколлоидные образования. Накопление пигмента придает всей железе более темную окраску.

Беременность. Во время беременности гипофиз увеличивается за счет увеличения передней доли его (Comte). Это наблюдение в дальнейшем было многократно подтверждено (Lannois, Mulon, Guerrini, Morandi, Cagnetto, Thaon). Микроскопия гипофиза беременных показала, что базофильные клетки остаются без изменения. Число эозинофильных клеток сохраняется, но размер каждой из них уменьшается. Главные клетки превращаются в своеобразные, характерные для беременности элементы — крупные, светлые, неправильно очерченные. В них много протоплазмы. В протоплазме — тонкая, красно окрашивающаяся эозином зернистость. Эти клетки, располагающиеся балками и альвеолами, занимающие преимущественно переднюю часть гипофиза, называются клетками беременности. Иногда, особенно к концу беременности, их скопляется так много, что группы их принимают аденоматозный вид. После родов эти клетки теряют свой характер, инволюционируют и уступают место обыкновенным главным клеткам. При повторной беременности совершается то же превращение. Но оно бывает более выраженным, чем при первой беременности. Увеличение гипофиза при беременности с образованием специальных клеток было сначала обнаружено у женщины, потом и у животных. Так, увеличение гипофиза за счет образования клеток беременности описано у кошки (Pende), у крысы, у свинки (Naegeli), у крольчихи (Kolde).

У животных после конца беременности специальные клетки инволюционируют быстро,—у мелких животных с их более короткими сроками беременности быстрее, чем у женщин. Во время лактации особенных изменений в структуре гипофиза не происходит (Guerrini). У кроликов морфологические изменения гипофиза сопровождают овуляцию. Одна из модификаций ацидофильных клеток кроличьего гипофиза—карминные клетки во время эстрального состояния представляют собой мелкие, плохо оформленные клетки. После овуляции они увеличиваются числом и размером, группируются пучками разной величины. Реакция эта выражена наиболее отчетливо через 1—3,5 часа после овуляции. Дальше эти клетки постепенно дегранулируют в течение 12—18 часов. Клетки, сходные с кроличьими карминными клетками, обнаружены и в гипофизе кошки. Они располагаются преимущественно в зоне, прилегающей к туберальной части гипофиза. Карминные клетки с их крупной зернистостью появляются в кошачьем гипофизе в проэстральном периоде—при начале роста фолликула. Размер и число их увеличиваются во время эстрального состояния. Больше всего карминных клеток в прегипофизе и карминной зернистости в этих клетках во время овуляции (Friedgood, Dawson).

Гистологические изменения гипофиза в зависимости от половой функции наблюдаются и у холоднокровных. Так, у лягушки период половой активности сопровождается выбрасыванием гранул из клеток передней доли. Эти гранулы снова накапливаются зимой (Zahl), т. е. в период полового покоя. У ящерицы в период размножения увеличивается число гипофизарных базофильных элементов. У *turdus merula* число базофильных клеток в гипофизе более или менее постоянно. Эозинофильные клетки появляются в период размножения и исчезают в период полового покоя (Schildmacher).

Тонкая структура гипофиза меняется под влиянием натуральных и искусственных эстрогенных веществ. Так, кратковременное введение искусственного эстрогена—диэтилстильбэстрола вызывает заметную дегрануляцию базофильных элементов передней доли гипофиза крысы. Во многих таких базофильных клетках, потерявших зернистость, аппарат Golgi увеличивается. В них больше, чем в базофильных клетках контрольного гипофиза, митохондрий. В хромофобных клетках от введения диэтилстильбэстрола аппарат Golgi тоже увеличивается, и число митохондрий тоже нарастает. Изменение в эозинофильных клетках наступает позже и выражается тоже потерей зернистости, увеличением аппарата Golgi и нарастанием числа митохондрий. Такие же изменения в гипофизе вызывают натуральные эстрогены (Wolf, Brown).

Патологические изменения гипофиза

Врожденные уродства развития гипофиза бывают очень редко. Обычно они сопровождаются общими уродствами развития, вроде анэнцефалии, эксэнцефалии, псевдоэнцефалии. Возможность полного отсутствия гипофиза при правильно формирующемся черепе и нормально развивающемся мозге сомнительна. Но в редких случаях у анэнцефалов и у псевдоэнцефалов может быть полное отсутствие гипофиза. Lucien видел два случая анэнцефалии с пустым турецким седлом. Такой же случай описан Clemente'ом. Barlow считает, что в подобных случаях прегипофизарная ткань не отсутствует, но не подходит к своему нормальному месту, т. е. ее можно обнаружить в виде дистопированного прегипофиза вне черепа. Чаще анэнцефалия сопровождается отсутствием воронки и нервной доли. Тогда железистая доля гипофиза оказывается замурованной в плотно замкнутом турецком седле. Дистопированный прегипофиз образуется или внутри кости или под слизистой оболочкой глотки. Saint-Hilaire называл триоцефалами уродов, лишенных глаз, носа, рта, челюстей. Такие уроды известны и у человека и у млекопитающих.

Дегенеративные состояния в общем те же, что и дегенеративные состояния других органов. Паренхиматозная дегенерация клеток гипофиза сопровождает нередко общие тяжелые инфекционные заболевания, как дифтерия, брюшной тиф, послеродовой сепсис и др., и острые интоксикации. Протоплазма гипофизарной клетки набухает, мутнеет, становится более или менее гомогенной. Ядро становится пикнотичным. Если такое состояние достигает большой интенсивности или длится долго, оно может перейти в некробиотическое и даже некротическое состояние. Более тяжелая форма перерождения — вакуольная дегенерация. При образовании крупных вакуол, которые могут иногда распространяться на большую часть протоплазмы, ядро сдавливается и оттесняется к периферии клетки. Эта форма перерождения, которой особенно подвержены базофильные элементы, сопровождает хронические воспаления гипофиза. Коллоидное перерождение наблюдается часто в увеличенном и гипертрофированном гипофизе. Массы коллоида собираются между эпителиальными клетками, раздвигают их, инфильтруют межуточную соединительную ткань. Амилоидным перерождением гипофиз поражается очень редко. Обыкновенно это происходит при общем амилоидозе. Жирные включения — нормальный компонент гипофизарной железистой клетки. Переход от нормального содержания к перегрузке жирными каплями постепенен. Жир в гипофизе накапливается с возрастом. Большое количество жирных вклю-

чений обнаруживается при острой желтой атрофии печени, при лейкемии, при фосфорном отравлении.

Пигмент есть тоже нормальный компонент гипофизарной клетки, особенно клетки нейрогофизарной. Содержание его увеличивается в старости. В передней доле пигмент обнаруживается в избытке при бронзовом диабете (Labbé, Claude, Surdel, Frisch, Marsch), при прогрессивном параличе (Lubarch), после мозговых кровоизлияний (Bleibtreu).

Гликоген содержится в гипофизарных нормальных клетках и накапливается в избытке при сахарном диабете.

Поврежденный гипофиз, подобно многим поврежденным и дегенерирующим тканям, подвергается известковой импрегнации. В неповрежденном гипофизе такая импрегнация тоже возможна. Но она бывает очень редко (Erdheim). Мелкие кальцийные включения между эпителиальными клетками и в соединительнотканых прослойках можно видеть в гипофизе микседематиков (Ponfick) и больных адипозо-генитальной дистрофией (Gottlieb). Кальцийные отложения часто образуются в гипофизарных опухолях и в туберкулезных очагах.

Атрофия гипофизарной паренхимы — следствие бывшей дегенерации, травматического повреждения, воспаления, повреждения питающих гипофиз сосудов. Возможная причина атрофии — сдавление гипофиза опухолью соседних тканей, экссудатом, спинномозговой жидкостью при высоком внутричерепном давлении. Simmonds описал случай атрофии гипофиза от сдавления его расширенными и склерозированными сонными артериями. Структурные изменения гипофиза при высоком внутричерепном давлении, особенно при высоком давлении, вызванном мозговой опухолью, заключаются, помимо атрофии паренхимы, в увеличении числа хромофильных элементов. Эти клетки концентрируются преимущественно в базальной части гипофиза (Krause). Перевязка внутренних яремных вен вызывает повышение давления внутри черепа. Уже через 48 часов после такой перевязки в гипофизе наступают увеличение числа базофильных клеток, особенно на задней поверхности прегипофиза, гипертрофия хромофобных элементов, возникновение переходных форм между хромофильными и хромофобными клетками. Через 96 часов — большое число базофильных клеток и переходных форм. Многие из них вакуолизируются и содержат в вакуолах крупную эозинофильную зернистость. Через 114 часов к этим явлениям присоединяется значительное накопление коллоида между клетками передней и межуточной долей. Такой же результат дает повышение внутричерепного давления, вызванное введением в мозг 1,5% раствора хлористого натрия или гипертонического раствора глюкозы (Herlant).

Сосудистые расстройства. Гипофиз легко подвергается гиперемии—активной при общих инфекционных заболеваниях и при воспалении самого гипофиза или окружающих его тканей и пассивной при общих нарушениях кровообращения с застоем и при местном затруднении оттока крови. Длительная венозная гиперемия с постоянным растяжением капилляров может быть причиной атрофии железистых элементов гипофиза. Активная гиперемия нередко сопровождается точечными многочисленными кровоизлияниями. Такие кровоизлияния Geisbach видел в гипофизе погибших от столбняка, от брюшного тифа, от милиарного туберкулеза. Более крупным кровоизлиянием подвержены гипофизарные опухоли. Например, Bleibtren описал полное разрушение излившейся кровью гипофиза у акромегала. Травматические кровоизлияния в гипофиз сопровождают травмы черепа. Hirsch и Berberich наблюдали случай гипофизарной кахексии, развившейся вследствие травматического кровоизлияния в гипофиз с образованием гематомы. Reverchon, Delater и Worms наблюдали случай развития *dystrophia adiposo-genitalis* после повреждения прегипофиза излившейся кровью.

Эмболия и тромбоз гипофизарных сосудов—явления относительно редкие. Они сопровождают общие инфекции, особенно инфекции, поражающие сосудистую систему, как язвенный эндокардит, пуэрпальный сепсис (Simmonds, Kiyono). Если эмбол заражен, результатом эмболии может быть септическое, гнойное разрушение гипофиза. Редкая форма эмболии—эмболия гипофизарных сосудов опухолевыми клетками. Инфаркт, следующий за эмболией и тромбозом, в гипофизе обыкновенно имеет характер ишемического, или белого инфаркта.

Гипофиз вовлекается в общее страдание при многих инфекциях и интоксикациях. Эксперимент показал, что несмертельное отравление хлоралгидратом и пилокарпином приводит гипофиз в состояние раздражения с симптомами усиленной деятельности. Длительное или интенсивное раздражение приводит гипофиз в состояние истощения, уменьшения секреторной активности, в конце концов, в состояние перерождения. В этом отношении реакция гипофиза на интоксикацию похожа на реакцию его на мышечную работу: раздражение при умеренной работе, переходящее в истощение секреторной активности по мере нарастания утомления. Такова же реакция гипофиза на эндогенную интоксикацию, называемую в эксперименте перевязкой мочеточников, перевязкой желчного протока, закупоркой кишки: период усиленной деятельности, потом истощение, угнетение и, наконец, перерождение (Guerini). Отравление дифтерийным токсином приводит гипофиз

в дегенеративное состояние, которое наступает после периода раздражения (Garnier, Thaon). Временная гиперсекреция наступает от отравления токсином брюшнотифозной палочки (Delille). Гиперемия с усилением секреции наблюдается в гипофизе от введения сыворотки угря, ядовитой для теплокровных животных (Guerrini), от введения токсина червей (Bedson, Simonin). Эта гиперемия сменяется перерождением, иногда гнездным омертвением гипофиза. У собак и у кроликов, отравленных ядом бешенства, в гипофизе обнаруживаются кровоизлияния и очаги перерождения, распространяющиеся на переднюю и на нервную доли (Pirone). Таким образом, многие интоксикации эндогенного и экзогенного характера приводят гипофиз в состояние депрессии и дегенерации. В большинстве случаев этому состоянию предшествует период раздражения с усилением деятельности. Но в случаях грубого воздействия отравляющими веществами этот предшествующий период маскируется быстро развивающимся перерождением и разрушением гипофиза. У человека гипофизарные изменения, сопровождающие инфекционные заболевания и различные интоксикации, определяются интенсивностью воздействия и длительностью экспозиции. Thaon описал значительное повреждение гипофиза при оспе в виде геморрагий, инфекционных очагов, дегенеративного и некробиотического состояния эпителия. Дегенерацией с пикнозом ядер поражается гипофиз при клинической дифтерии (Creuzfeld, Boehnke, Koch, Forlini, Torri). При роже реакция гипофиза ограничивается конгестией (Thaon). При брюшном тифе в гипофизе обнаруживаются гиперплазия хромофильных клеток и накопление коллоида (Torri, Thaon, Delille, Dialti). У погибших от острых легочных заболеваний гипофиз оказывается гиперемированным (Torri, Thaon, Dialti). Как и при экспериментальном остром заражении, при клинических острых инфекциях первая реакция гипофиза заключается в раздражении, которое сменяется депрессией и дегенерацией тем более выраженными, чем тяжелее данное заражение или отравление.

При хронических заболеваниях к явлениям дегенерации присоединяются более или менее выраженные явления склерозирования с типичными поражениями сосудов, с характерным для хронического воспаления разрастанием соединительной ткани. Среди железистых элементов такого склерозированного гипофиза преобладают цианофильные клетки, собирающиеся тяжами и крупными группами. Содержание коллоида увеличивается. Общий вид — уменьшенной секреторной деятельности, особенно ограниченного выделения секрета. Такое состояние гипофиза особенно часто сопровождает туберкулез. По данным Кучеренко, гипофиз у погибших от туберкулеза оказывается

уменьшенным. Распределение отдельных видов гипофизарных клеток меняется различно в зависимости от формы бывшего туберкулеза. Так, при легочном туберкулезе в гипофизе обнаруживается большое число эозинофильных клеток, при туберкулезном поражении почки—большое число базофильных клеток, при туберкулезном менинго-энцефалите—большое число хромофобных клеток.

Гипофиз подвергается изменениям при росте в организме злокачественной опухоли. У крысы с привитой злокачественной опухолью эпителий передней доли гипофиза подвергается вакуолизации (Thompson). Число эозинофильных клеток в гипофизе опухолевого животного уменьшается, число базофильных и хромофобных элементов увеличивается. При применении дегтя с целью вызвать опухолевый рост у животного в гипофизе отмечаются признаки усиленной секреции (Ларионов, Поляков). У человека рост злокачественной опухоли сопровождается увеличением размера гипофиза и усилением его секреции. Впервые это было описано Thaon'ом. Кучеренко находил в гипофизе погибших от рака преобладание эозинофильных клеток, Verblinger—хромофобных.

Острое воспаление в виде первичного поражения самого гипофиза бывает редко. Гораздо чаще гипофиз захватывается воспалительным процессом, распространяющимся на него с окружающих тканей—с мозговых оболочек при гнойном менингите (Kraus), при менингите, развившемся вследствие воспаления среднего уха (Kiyono), с клиновидной кости при сфеноидальном синусите (Boggs, Winternitz), при сфеноидальном остеомиелите. Обычно в таких условиях воспаление ограничивается оболочками гипофиза или его периферическими слоями. Но иногда воспалительный процесс проникает далеко в глубину, захватывая железистую и нервную доли гипофиза. Помимо такого перехода воспалительного процесса на гипофиз с окружающих зараженных тканей, острое воспаление гипофиза бывает осложнением тяжелых острых инфекций, особенно—осложнением септических состояний. В таких условиях воспаление гипофиза развивается вследствие попадания в сосуды его септического эмбола, несущего стафилококка, или стрептококка, или пневмококка. Такие вторичные острые гипофизиты гематогенного характера описаны Simmonds'ом, Plaut'ом, Verblinger'ом, Schaeffer'ом, Dominguez'ом, Rago, Olascoga, Kraus'ом. Септические эмболы попадают в железистую часть, чаще в нервную. При остром воспалении преобладает процесс разрушения, некротизации, при хроническом—склерозирования с постепенно прогрессирующей атрофией паренхиматозных элементов железы (Simmonds, Brandes, Bolsi).

Специфическое хроническое воспаление—туберкулезное—

поражает гипофиз не часто, но и не исключительно редко. При туберкулезном менингите оболочки гипофиза подвергаются лимфоидной инфильтрации. При милиарном туберкулезе в гипофизе нередко обнаруживаются типичные бугорки с лимфатическими, эпителиоидными и гигантскими клетками, с тенденцией к слиянию нескольких бугорков в один очаг, с тенденцией к казеозному распаду. Такие случаи описаны Schlagenhaufen'ом, Bock'ом, Haushalter'ом, Lucien'ом, Zenoni, Hueter'ом. Фиброзный и фиброказеозный туберкулез гипофиза характеризуется медленным течением. В воспалительных очагах преобладают гигантские клетки. Во всем процессе на первом плане — разрастание волокон соединительной ткани. Такие случаи описаны Lucien'ом, Parisot, Froboese, Smith'ом. Туберкулезная инфекция попадает в гипофиз гематогенным путем или путем распространения с зараженных окружающих тканей — с мозговых оболочек, с основания третьего желудочка (Kraus), с костного основания черепа (Sommer, Heidkamp, Kurzan). Помимо развития в гипофизе типичной инфекционной туберкулезной гранулемы, во многих случаях тяжелого туберкулеза гипофиз поражается хроническим воспалением и склеротическим процессом (Leriche, Thaon, Vecchi, Bolonesi, Poncet).

Другое специфическое хроническое воспаление, нередко обнаруживаемое в гипофизе, есть воспаление сифилитическое. Сифилитическое поражение встречается в гипофизе чаще, чем туберкулезное воспаление, и носит более разрушительный характер, особенно если такому воспалению подвергаются молодые субъекты. Гипофиз нередко оказывается пораженным при врожденном сифилисе. Simmonds нашел специфическое воспаление в гипофизе у 5 из 12 погибших от врожденного сифилиса. Schmidt находил такое поражение гипофиза даже в 57% врожденного сифилиса. Воспалительный процесс имеет характер интерстициального гипофизита со значительной пролиферацией веретеноклеточной соединительной ткани во всем гипофизе, особенно в железистой его части. Между веретенообразными клетками — много лимфоцитов. Иногда — образование милиарных гумм с центральным омертвением. Поражение гипофиза при приобретенном сифилисе чаще всего имеет гуммозный характер. Первое описание гуммы в гипофизе принадлежит Virchow'у и относится к 1858 г. Первое гистологическое исследование гуммозного воспаления гипофиза было сделано Weigert'ом в 1875 г. Дальше таких наблюдений было сделано много. Часто гуммозное воспаление гипофиза развивается одновременно с гуммозным воспалением мозга.

Паразитарные воспаления гипофиза бывают очень редко, может быть, даже исключительно редко. Грибковые заражения гипофиза неизвестны.

Гиперпластические и гипертрофические реакции в гипофизе бывают очень часто. Характер и степень их варьируют от физиологической гиперплазии до гиперплазии злокачественно неопластической. „В гипофизе, как во всех железистых органах, при различных состояниях активности индивидов возможны структурные изменения, которые должно рассматривать, как выражение изменчивости функции; одни из них соответствуют замедлению секреторных процессов, тогда как другие являются проявлением настоящей гиперфункции. Эта простая функциональная повышенная активность представляет собой первый стадий гипертрофических и гиперпластических реакций. Вместе с Roussy, можно гипофизарные гиперплазии разделить на три группы: а) простая физиологическая гиперплазия, б) простая патологическая гиперплазия, в) аденоматозная гиперплазия“ (Lucien, Parisot, Richard).

Классическим примером простой физиологической гиперплазии является увеличение гипофиза при беременности. Простая гиперплазия сопровождает некоторые формы эндокринной недостаточности. В эксперименте гипофиз увеличивается после удаления щитовидной железы, что впервые было описано в 1886 г. (Рогович). В дальнейшем это наблюдение было многократно подтверждено экспериментально (Centanni, Hofmeister, Gley, Stieda, Leonardt, Pisenti, Viola, Alquier и др.) и клинически (Schönemann, Bayce, Court, Langhans и др.). Гипофиз тиреоидектомированного животного имеет вид усиленно функционирующей железы. Степень увеличения гипофиза в отсутствии щитовидной железы указывается отдельными авторами разно. Так, Biedl у собаки, жившей долго после тиреоидектомии, находил гипофиз увеличенным в 2—3 раза против нормального его размера. Но, по данным Simpson'a, Sutherland'a и Hunter'a, у овец и ягнят увеличение гипофиза после тиреоидектомии не превышает 15—20%. Гипертрофия гипофиза после тиреоидектомии происходит за счет увеличения числа и размера хромофобных клеток. Число хромофильных клеток, наоборот, уменьшается (Рогович, Stieda). Almagia, наоборот, находил увеличенными число и размер хромофильных клеток. Simogoni описал у тиреоидектомированного животного образование специфических клеток—крупных, пузырькообразных, вакуолизированных, мелкозернистых, похожих на клетки кастрации. Появление этих клеток сопровождается увеличением числа эозинофильных элементов. В воронке образуется разрастание эпандимы и глии. У собаки, кошки и кролика после удаления щитовидной железы гипертрофируется межуточная часть. У кошки клетки межуточной доли проявляют тенденцию группироваться в везикулы с более или менее крупными полостями. У собаки тонкий в норме слой клеток

межуточной доли приобретает характер многорядного образования с группировкой клеток в отдельные дольки. У кролика весь слой клеток интермедиарной части равномерно утолщается и как бы разрыхляется. Иногда утолщение столь выражено, что размер средней доли в 6 раз превосходит ее нормальный размер. Во всей железе, особенно в нервной доле, увеличивается содержание коллоида.

В гипофизе саламандры *triturus* после тиреоидектомии базофильные клетки подвергаются значительной вакуолизации. Базофильные клетки гипофиза после тиреоидектомии увеличиваются размером, вакуолизируются, потом становятся хромофобными. Ядра их подвергаются пикнозу.

Экспериментальный гипертиреозидизм у свинки вызывает исчезновение зернистых элементов из передней доли гипофиза с заменой их гомогенными слабо ацидофильными клетками. Число хромофобных клеток при этом увеличивается. Число базофильных клеток значительно уменьшается. Но оставшиеся базофильные клетки сохраняют свою зернистость (Frank). У кролика с экспериментальным зобом гипофиз увеличивается. Клетки его увеличиваются размером и теряют эозинофильную зернистость (Marine, Rosen, Spark). У крыс с экспериментальным зобом в гипофизе число базофильных клеток увеличивается (Scharples, Hopson).

Boinet отмечает увеличение гипофиза у крыс, перенесших эпинефректомию.

Значительно увеличивается гипофиз в результате кастрации, что впервые констатировал у разных животных Fichera (1905). Так, кастрация петуха вызывает увеличение среднего веса гипофиза с 13,3 мг до 26,7 мг. У быка средний вес гипофиза составляет 3350 мг, у вола — 4460 мг. У буйвола кастрация вызывает увеличение веса гипофиза с среднего 1800 до 3500 мг, у кролика — с 170 до 225 мг. Это увеличение обусловлено отчасти гиперемией, отчасти увеличением числа эозинофильных клеток (Fichera). У кастрированного петуха, помимо увеличения размера гипофиза, в нем появляется особая модификация эозинофильных элементов в виде крупных клеток, содержащих зернистость, окрашивающуюся гематоксилином, и неравномерную зернистость, ярко окрашивающуюся эозином (Marassini, Luciani). У крыс после кастрации в гипофизе появляются крупные пузырькообразные клетки с центрально расположенным ядром, с дробно вакуолизированной протоплазмой (Zacher). Эти клетки, которых Biedl считает дериватами эозинофильных клеток, приобретшими такой вид в результате усиленной секреции, появляются в гипофизе кастрированных самок и кастрированных самцов одинаково. Кастрация крысы вызывает в гипофизе увеличение числа и размера базофиль-

ных гранул. Но в таком гипофизе можно видеть и базофильные элементы, частично или полностью потерявшие зернистость. В таких клетках особенно много митохондрий. Через несколько месяцев после кастрации базофильная зернистость восстанавливается. Значительной дегрануляции подвергаются гипофизарные базофильные элементы крысы при парабиозе нормальной крысы с овариэктомированной. Эозинофильные клетки при этом тоже подвергаются дегрануляции, но в значительно меньшей степени (Zeckwer).

При искусственном повреждении сперматогенного эпителия в гипофизе увеличивается число базофильных клеток. Число этих клеток увеличивается и в условии искусственного крипторхизма. Количество хромофобных и ацидофильных элементов уменьшается, т. е. гипофиз крипторхичного животного весь целиком становится базофильным (Martins, Mallo).

Увеличение гипофиза за счет разрастания эозинофильных клеток после кастрации наблюдается и у человека. Так, Tandler указал на увеличение размера гипофиза у скопцов и евнухов. Rössle видел увеличение гипофиза у людей, у которых половые железы были удалены вследствие патологического состояния их. Kop видел увеличение гипофиза у женщин, кастрированных по поводу рака и туберкулеза яичников.

Интересно, что гипофизарные активные препараты тоже вызывают морфологические изменения в гипофизе. Так, очень скоро после введения щелочного гипофизарного экстракта число гипоацидофильных и мелких ацидофильных клеток увеличивается, число ацидофильных клеток среднего размера уменьшается. Типичные цианофильные клетки исчезают. Мелкие цианофильные элементы, которых в нормальном крысином гипофизе очень мало, после введения щелочного гипофизарного экстракта увеличиваются числом. Число хромофобных клеток увеличивается. Число гиперацидофильных и гиперцианофильных клеток уменьшается. Эти изменения, начинающиеся в ближайшие минуты после введения гипофизарного экстракта, прогрессируют в течение нескольких часов. Появляются везикулы с сильно ацидофильным коллоидным содержимым (Frank). Тиреотропный, адренотропный и ростовый препараты гипофиза в железистой доле гипофиза свинки вызывают одинаковые изменения, — уменьшение числа типичных эозинофильных клеток, увеличение числа цианофильных, мелких ацидофильных и лишенных зернистости клеток. Типичные цианофильные элементы исчезают почти полностью. Мелкие цианофильные элементы, весьма немногочисленные в нормальном гипофизе свинки, увеличиваются в числе. Число хромофобных клеток возрастает (Frank). После повторного

введения гипофизарного экстракта наступает гипертрофия базофильных элементов (Severinghaus, Thompson).

Компенсаторная гиперплазия наблюдается в гипофизе животных после парциальной гипофизэктомии. Такая гиперплазия характеризуется энергичным кариокинезом и расположением новообразованных клеток тяжами и дольками (Livon, Ascoli, Legnani). Некоторые гиперпластические процессы сопровождают дегенеративные хронически воспалительные и склеротические состояния гипофиза при ряде хронических заболеваний. Такая комбинация гиперплазии, дегенерации и склероза бывает при хроническом воспалении почек, при туберкулезе, при прогрессивном параличе. Гиперплазии подвергаются иногда хромофильные, иногда хромофобные элементы. Все описанные формы гиперплазии характеризуются типичностью, т. е. сохранением общей нормальной структуры гипофиза, чем они отличаются от гиперплазии неопластической, при которой всегда в большей или меньшей степени типичность структуры теряется.

Опухоли гипофиза. Опухоли гипофиза в громадном большинстве случаев — опухоли первичные. В редких случаях гипофиз подвергается прорастанию опухолью, растущей из окружающих тканей. Еще более редко в гипофиз метастазирует опухоль из отдаленных органов. Как *unicum*, описаны случаи метастазирования в гипофиз рака груди (Simmonds, Thoinot, Delamarre, Neuburger), рака желудка (Schuster), прямой кишки (Heusser), поджелудочной железы (Benhamon, Montpellier, Curtillet), щитовидной железы (Wolf, Lévy), саркомы лимфатической ткани (Bracq, Jedlicka). Метастазы чаще локализируются в нервной, нежели в железистой доле гипофиза.

Первичные опухоли гипофиза — эпителиальные, соединительнотканые, нервные, тератоидные опухоли. Наибольший интерес представляют первичные эпителиальные опухоли гипофиза. Как и во всякой железе, эпителиальные опухоли в гипофизе бывают доброкачественными и злокачественными. Для эпителиальной опухоли гипофиза характерны: 1) унификация разных форм гипофизарных эпителиальных клеток в одинаковый мало дифференцированный вид клеток; 2) уменьшение количества интерстициальной ткани; 3) нарушение расположения клеток. По большей части опухоль состоит из одного вида гипофизарных клеток. Так, существуют аденомы из хромофобных клеток (Carbone, Modena, Lecène, Roussy), из базофильных клеток (Cushing, Erdheim). Чаще всего опухоль состоит из эозинофильных клеток. Иногда эпителий настолько теряет типичность, что в измененных, то очень крупных, то очень мелких, то многоядерных, то гигантоядерных клетках очень

трудно бывает распознать ту клеточную форму, из которой они произошли. По характеру расположения клеток можно различить папиллярные, альвеолярные и совершенно беспорядочно построенные опухоли. В зависимости от степени атипичности и злокачественности прегипофизарные опухоли называются аденомами, эпителиомами, аденокарциномами, карциномами.

Саркома гипофиза имеет чаще характер саркомы круглоклеточной, реже — веретенноклеточной или смешанной опухоли. Более редкие соединительнотканые опухоли, находимые в гипофизе, — ангиосаркомы (Фаворский, Pechkranz), миксосаркомы, лимфоаденомы (Claus, Van der Strickt), перителиомы (Parodi), эндотелиомы (Adari). Глиома гипофиза — большая редкость. Такая опухоль была найдена в гипофизе Haberfeld'ом, Burr'ом, Nonne'ом.

Очень часто в гипофизарных опухолях образуются кисты. Иногда кистозное расположение определяется самим характером роста опухолевых клеток. Но чаще кисты образуются в результате бывшего кровоизлияния или омертвения. Такие кисты обыкновенно содержат слизистую или кровянистую жидкость. Часто в них выпадают кристаллы холестерина.

Тератома гипофиза — редкая опухоль. Тератому в гипофизе находили Back, D'orsay, Hecht, Cushing, Gautier, Fromme. Как во всякой тератоме, в гипофизарной тератоме можно обнаружить плоский, цилиндрический и мерцательный эпителий, волокнистую соединительную ткань, жировые клетки, хрящевые, костные, нейроглиальные и ганглионарные элементы.

Гомологи гипофиза у беспозвоночных животных

Многие исследователи пытались найти гомологов гипофиза у беспозвоночных. Таким гомологом была признана субневральная железа, описываемая как экскреторный орган. Van Beneden и Bateson (1886) описали гомолога гипофиза позвоночных у премоульгатора. Экстракт субневральной железы оказывает прессорное и окситотическое влияние, свойственное экстрактам нейрогипофиза позвоночных, и меланофорное влияние, свойственное препаратам интермедиарной доли гипофиза позвоночных (Bacq, Florkin). Экстракт субневральной железы асцидии *polysarca tecta* вызывает увеличение яичника у мыши (Hogg), что свойственно препаратам прегипофиза позвоночных. Но субневральная железа *ciona intestinalis* не обладает гонадотропным действием. Так, у крыс экстракт субневральной железы 200 штук *ciona intestinalis* и у саламандры экстракт субневральной железы 450 штук *ciona* не вызывает реакции со стороны яичника (Benazzi). Гонадотропное влияние на

насекомых оказывают corpora allata насекомых (Pfeiffer). Abramovitz получил из глазного стебелька раков препарат, вызывающий реакцию со стороны меланофоров. Gray и Ford из этого глазного стебелька получили препарат, вызывающий ретенцию воды у лягушки.

Субневральная железа асцидии расположена около нервного ганглия. Batcher считает эту железу первым в истории развития гипофиза образованием, из которого в эволюционном развитии образуется гипофиз высших животных. Stendall и Romeis, как на первого гомолога гипофиза, указывают на обонятельный ресничный ход. Некоторые исследователи первым прообразом гипофиза признают синусную железу. У моллюсков и червей под нервным ганглием имеется скопление клеток мерцательного эпителия, который прогоняет воду через нервную систему. Это скопление эпителия Julien признал гомологом гипофиза.

Повидимому, наиболее старым филогенетически является образование меланофорного гормона, т. е. гормона, влияющего на пигментные клетки. Ряд исследований позволил признать гуморальную регуляцию изменений окраски у раков. Изменение окраски покровов в зависимости от условий среды свойственно многим ракообразным. Перемещение зерен пигмента черного, красного и желтого в пигментных клетках, концентрация их в отдельных участках клеток или равномерное распределение по всей клетке с ее отростками, изменение конфигурации этих клеток в виде экспансии их с расправлением и вытягиванием отростков и в виде контракции их с переходом в сферическую форму обуславливают изменения окраски покровов животного. Многие животные принимают окраску соответственно среде, в которой они живут. Так, эти животные темнеют на темном фоне и светлеют на светлом фоне. Сначала такая адаптация приписывалась исключительно нервному механизму. Действительно, лишение животных глаз лишает их и способности к адаптации. Раздражение зрительных нервов вызывает изменение окраски с переходом темных животных в светлых и светлых в темных. Механизм такого эффекта непонятен: как же нервная система влияет на пигментные клетки? Если она вызывает сокращение пигментных клеток, то почему темнеет светлое животное? Если же она вызывает экспансию меланофоров, то почему светлеет темное животное? Указание Retzius'a на существование нервных окончаний в меланофорах не подтвердилось. Денервация отдельных участков покровов перерезкой нервных волокон нервной цепочки не препятствует изменению окраски данного участка в зависимости от условий освещения. Эти данные натолкнули на исследование гуморальных

влияний на окраску. В крови животного, принявшего темную окраску, содержится что-то, вызывающее потемнение животного освещенного, т. е. пребывающего в условии, вызывающем посветление. В крови животного светлого этого вещества нет. Такая кровь не вызывает изменения окраски ни у темного, ни у светлого животного (Koller). Сходное вещество было обнаружено в крови *palaeomonetes vulgaris*, потемневшего от пребывания в темноте (Perkins). Местом образования активного вещества, переходящего в кровь и вызывающего меланофорную реакцию, оказался стебелек глаза. Экстракт стебелька вызывает экспансию меланофоров и перемещение темного пигмента, что придает животному темную окраску. Это вещество не имеет видовой специфичности, выдерживает кипячение и не поддается инактивации или разрушению пищеварительными ферментами (Koller). Активное вещество проходит через полупроницаемую перегородку. Стебелек глаза можно в высушенном виде хранить в течение года, и действующее вещество в нем сохраняет активность. Удаление глаз с их стебельками, образующими гормон, у *brachyuren* вызывает стойкое нарушение окраски. Покровы становятся светлыми. Окраска переходит в темную от введения экстракта стебелька глаза другого животного. Попытки точной локализации образования этого аналога меланофорного гормона показали, что в дистальной части глаза *crangon vulgaris* и *panacius* гормона нет (Koller, Hosoi). Опыты с точечным выключением отдельных участков глазного стебелька показали, что гормон образуется теми же клетками, которые образуют кровяные элементы. Это—крупные клетки с большим ядром, расположенным около базальной мембраны (Koller, Handström, Carlson). Раньше Handström описал эти образования у ряда ракообразных—у *decapoda*, *stromapoda*, *mysidocoea*—под названием синусной или кровяной железы. У отдельных видов раков структура этой железы не совсем одинакова. „Примитивно устроенная железа представляется небольшим диском, лежащим на неврилемме с латероventральной стороны и более сложно устроенная железа находится на внутренней стороне неврилеммы, окружена ганглиозными клетками и граничит с сосудистым синусом стебля глаза. В этот стебель открываются радиальные каналы железы, просвет которых заполнен эозинофильными капельками инкрета. Отдельные большие зерна лежат на внутренней поверхности железистой ткани. Снизу проходит нерв, центр которого расположен в *medulla terminalis*. У животных с более или менее редуцированными глазами (*anomuren*) железа расположена в полости головы возле мозга. Более сложно устроенная железа (у *decapoda*) не связана с неврилеммой, распадается на дольки

и более мелкие островки, образующиеся из больших кровеносных сосудов. Синусная железа найдена у всех исследованных в этом отношении ракообразных. Гистологическое изучение ее показало, что она находится в состоянии оживленной инкреторной деятельности у слепых форм беспозвоночных (*Lepidopa*, *Eryoneiscus*), у форм, не изменяющих цвета, и у форм, повидимому не имеющих хроматофор (*Pasphaeden*, *anchistioides antiquensis*). Экстракты стебля глаз таких животных при введении оказывают обычное действие на пигментацию других видов ракообразных. Возможно, что синусная железа выполняет еще какие-то другие функции, помимо регуляции цвета наружных покровов. В частности, весьма вероятно, что синусная железа имеет отношение к регуляции передвижения пигмента в сложно устроенных глазах. Сложный глаз *Decapoda* имеет не менее трех различных видов пигментных клеток, осуществляющих сложные изменения на свету и в темноте. Адаптация пигментных клеток радужной оболочки у *tapetum lucidum* к освещенности среды регулируется гормонально образованиями, лежащими в железе; однако, пока нет бесспорных данных для признания таким образованием синусной железы. Далее было показано, что экстракты из стебля глаза содержат ауксиноподобные вещества, ускоряющие рост *coleptidea* и замедляющие рост *Limulus*, причем это замедление сильнее выявилось при действии экстрактов из стеблей глаз светлых животных, а не темных (Kropp-Crosier) (Данилов). В других органах раков — в половой железе, в кишечнике, в желудке, в мышцах — вещества, влияющего на меланофоры, нет.

У насекомого *dixippus morosus* железа, влияющая на окраску, обнаружена позади фронтального ганглия (Giesberg, Atzler). Это вещество оказывается активным и для ракообразных. Так, экстракт головы насекомого вызывает перемещение пигмента у раков, тогда как экстракты других частей тела насекомого пигментной реакции не вызывают (Handström). Кожа, пересаженная на *dixippus morosus*, принимает окраску хозяина, благодаря гуморальным воздействиям.

Гомологом гипофиза позвоночных у асцидии считается образование, выстланное реснитчатыми клетками, открывающееся в глотке. Butcher признал гомологом гипофиза асцидии невральную железу, расположенную около нервного ганглия. Данилов написал, что „образование, гомологичное гипофизу позвоночных, впервые в истории развития животных возникает у асцидий (невральная или субневральная железа). Это утверждение обосновано как морфологическими данными, так и физиологическими экспериментами. Асцидии относятся к личиночно-хордовым, входят в ту большую группу животных,

филогенетическое развитие которых оканчивается позвоночными, которая объединяет всех вторичноротых. Группа первичноротых не имеет таких органов, которые можно было бы считать гомологами гипофиза позвоночных. Таким образом, с морфологической точки зрения гипофиз является железой, впервые возникающей у вторичноротых, повидимому, в связи с тем, что отверстие первичного рта и связанные с ним образования, утратив свое первоначальное значение, перестроились и взяли на себя выполнение новых функций. Однако, если подойти к этому вопросу с физиологической точки зрения и сравнить функциональное значение некоторых инкреторных образований первичноротых животных с гипофизом позвоночных, то можно выявить черты сходства между сравниваемыми железами. Как на один из примеров, можно указать на синусную железу беспозвоночных.

Химический состав гипофиза

Химическое исследование гипофиза дало немного для понимания природы его гормона (или гормонов) и механизма его действия. MacArthur приводит такой состав гипофиза:

	Нервная доля	Передняя доля
Вода	79,68	77,23
Плотные вещества	20,23	22,74
Белки	13,46	17,61
Липонды	4,00	3,66
Вещества, растворимые в спирте	2,87	1,95

Schmitzler и Eward нашли в гипофизе иод и даже иодтирозин. Однако, дальнейшее исследование не подтвердило этого открытия (Halliburton, Candler, Sikes, Baumann, Simpson, Heckter, Denis, Lucien, Parisot). Иод в гипофизе можно найти, но только в следах, как во всех органах, кроме щитовидной железы. Коллоид гипофиза, по всей вероятности, химически отличен от коллоида щитовидной железы. Seaman в бараньем гипофизе не находил даже следов иода. Из неорганических компонентов в гипофизе обнаружены фосфор, бром (Paderi), хлориды, сульфаты, кальций, натрий, магний (Lucien, Parisot, Robert). Наличие гуанидина и холина не представляет собой ничего характерного именно для гипофиза, потому что эти азотные соединения в небольшом количестве обнаруживаются и в других тканях. Кончая главу о химии гипофиза, Lucien, Parisot и Richard в их большом труде о гипофизе написали: „Повидимому, до сих пор химическому исследованию гипофизарной ткани не удалось найти ключа к его тайне и раскрыть

истинную природу активного вещества или активных веществ этой железы". После того, как это было написано, прошло 11 лет, и все еще это утверждение остается в силе. Гормон гипофиза неизвестен как химическая единица. До сих пор экспериментаторы и врачи имеют дело только с гипофизарными препаратами и экстрактами, более или менее загрязненными негормональными примесями, с компонентами гипофиза, но не с чистыми гормонами.

Гистохимическое исследование обнаруживает в гипофизе постоянное присутствие липоида. Однако, гормональная природа его сомнительна. Правда, Robertson извлек из гипофиза какое-то липоидное соединение, названное им тетелином. Это соединение обладает ростовым влиянием, понижает кровяное давление и усиливает силу сокращения сердца. Stumpf обнаружил в эпителии передней доли гипофиза липоидные гранулы, названные им „myelin rest". Fenger нашел в клетках гипофиза фосфатиды. Осмирование обнаруживает в гипофизарных клетках липоидные зерна. Однако, нет никакого основания признать эти липоидные компоненты гипофиза гормональными продуктами.

Экстракция слабым раствором кислоты и щелочи извлекает из гипофиза меланофорный гормон.

Гормонам передней доли гипофиза Fevold, Lee, Hisaw, Cohn приписывают белковую природу. Эти гормоны извлекаются солевыми растворами. Из раствора белки осаждаются обычным способом обратимого осаждения белков. После экстракции едким натрием из раствора с реакцией pH 8 при подкислении его до pH 5 выпадает массивный осадок, содержащий вещество, активное для надпочечника, так называемый адренотропный гормон (см. дальше). Вещества, активные для роста, для щитовидной железы и для половых желез при этом остаются в растворе. Вещество, активное для роста, по характеру осаждения ведет себя, как эйглобулин. Оно осаждается сернокислым аммонием и освобождается от осадителя диализом. При осторожном прибавлении к нейтральному гипофизарному экстракту сернокислого аммония сначала выпадают вещества, активные для половых желез, потом — вещество, активное для щитовидной железы. Осаждение сернокислым аммонием при 0° при pH 5,0—5,4 отделяет вещество, влияющее на углеводный обмен, от вещества, влияющего на молочную железу. Bonsens и White экстрагировали гипофиз 2% раствором хлористого натрия при pH 7,4—7,8. Из этого общего экстракта фракционным осаждением белков они получали 6 белковых препаратов, среди которых оказались соединения, влияющие на рост, на железы молочную и щитовидную и на надпочечник. Если первоначальный экстракт под-

кислить до pH 5,4, из него выпадают еще два белка. Jansen и Tolksdorf из общего белкового экстракта гипофиза пытались выделить отдельно вещество, способствующее лютеинизации яичника, и вещество, влияющее на щитовидную железу. Лютеинизирующий фактор отделяется осаждением раствором сернокислого аммония при насыщении на 0,25—0,35. Тиреотропный агент осаждается сернокислым аммонием при насыщении на 0,35—0,50. В осадке, выпадающем от насыщения на 0,25—0,35, в 1 мг содержатся 100—200 интернациональных единиц лютеинизирующего гормона. Влияние этого осадка на щитовидную железу в 10 раз слабее, чем влияние нефракционированного экстракта. Осадок, выпадающий при 0,35—0,50 насыщении сернокислым аммонием, лютеинизирующей способности почти совершенно лишен. В ультрафильтрате белкового гипофизарного экстракта содержится какое-то вещество, усиливающее обменные процессы. Так, от введения такого ультрафильтрата содержание гликогена в печени уменьшается (Merten). Из экстракта разведенной соляной кислотой стеариновокислый натрий осаждает какое-то вещество, значительно повышающее у животных газообмен (Медведева).

Химическая природа ростового гормона неизвестна. Повидимому, это какое-то крупномолекулярное, близкое по размеру молекулы к белку, соединение. Опыты ультрафильтрации гипофизарных препаратов, обладающих ростовым влиянием, показали, что активность их сохраняется после ультрафильтрации через мембраны, проходимые для белка, т. е. через мембраны с размером пор не меньше 3,3 м μ . Мембрана с порами в 1,6 м μ , не пропускающая белка, не пропускает и ростового гормона. Однако, против белковой структуры гормона говорит растворимость его в 80% ацетоне при pH 3,5, при полной нерастворимости его в нейтральной чистой воде. В кислой воде гормональный препарат выдерживает даже кипячение без инактивации. Однако, нагревание его в очень кислой среде (pH 2) ослабляет силу, хотя и не инактивирует полностью (Shipley, Seymour). Evans извлекает ростовой гормон из гипофиза, высушенного ацетоном, щелочным раствором. Активное вещество щелочного экстракта осаждается, как глобулин, при 40% насыщения сернокислым аммонием. Осадок, растворенный, вновь осажденный в изoeлектрическом пункте и редиспергированный, оказывается активным для роста, для щитовидной железы, для интерстициальной ткани половых желез, для надпочечников, для молочной железы. После обработки цистеином влияние на щитовидную железу и на интерстициальные клетки половых желез прекращается. Ростовое влияние значительно ослабевает или совершенно исчезает при кипячении экстракта и ослабевает при нагрева-

нии ниже температуры кипения. Щелочная реакция до pH 11 без нагревания гормону не вредит, кислая—ослабляет его ростовое свойство. Гормон инактивируется сильными окислителями, например, перекисью водорода. К восстановителям, как цистеин, редуцированный глутатион, аскорбиновая кислота, он гораздо устойчивее. В 96% уксусной кислоте, в 90% феноле, в 50% растворе мочевины гормон растворяется без потери активности.

Вещество, активное для надпочечника, или так называемый адренотропный гормон Sayers, White и Long (1943) описывают, как белковое соединение. В электрофорезном аппарате Tiselius'a и в ультрацентрифуге он ведет себя, как белок гомогенный. Судя по данным электрофореза, изоэлектрическая точка его соответствует pH 4,7—4,8. Седиментационная константа— $S_{20}=2,04-2,11$, что соответствует молекулярному весу около 20000. 5 мг такого очищенного адренотропного препарата возвращают к норме вес надпочечника у крысы через 10 дней после гипофизэктомии. 25 γ сохраняют размер и функцию надпочечника гипофизектомизированной крысы, если введение начать сразу после операции. 5 γ в день вызывают картину ясной стимуляции надпочечников. Li, Simpson и Evans находили молекулярный вес адренотропного гормона тоже около 20000 и изоэлектрический пункт тоже pH 4,7. Но в их описании имеются данные, заставляющие усомниться в белковой природе этого вещества. Например, гормон выдерживает без инактивации нагревание до 100° в 0,1 М растворе соляной кислоты и сохраняет всю активность после пепсинного переваривания на 37%.

Активный для интерреналовой ткани гипофизарный препарат получается водной экстракцией. Это вещество проходит через ультрафильтр, не растворяется такими органическими растворителями, как спирт, эфир, хлороформ, ацетон. Нагревание до 60° в течение 15 минут не вредит препарату. Нагревание до 100° в течение 15 минут ослабляет его действие, но не инактивирует его полностью. Из нейтрального раствора активное для интерреналовой ткани вещество адсорбируется углем. Оно сохраняет активность в слабо кислом растворе и теряет ее в концентрированной кислоте. Щелочь инактивирует гормон только при высокой концентрации.

В недавнем исследовании (1942) Greep, Dyke и Chow попытались разделить гормон, предназначенный для обеспечения созревания фолликулов, и гормон, предназначенный для обеспечения образования желтого тела и для поддержания интерстициальной ткани, ферментной обработкой. Согласно этим данным, гормон для интерстициальной ткани выделяется;

как чистый белок. Гаметогенный гормон выделяется с примесями. Авторы называют гаметогенный гормон таликентрином, гормон для интерстициальной ткани — метакентрином. Это то же, что лютеинизирующий гормон и гормон, способствующий развитию тестикулярной интерстициальной ткани. Однако, против белковой природы гонадотропных гормонов говорит факт частого выделения этих гормонов почками (см. дальше). Но, несмотря на выделение этих „белковых“ гормонов, моча не становится альбуминуричной.

Многие гипофизарные препараты обладают лактогенным свойством. Лактогенное свойство экстракта сохраняется после пропускания его через ультрафильтр и после нагревания. После осаждения белка из гипофизарного экстракта в изoeлектрическом пункте белковый осадок проявляет активность по отношению к молочной железе. После обработки пищеварительными ферментами гипофизарный экстракт и осажденный из него белок активность для молочной железы теряют. Лактогенное свойство утрачивается под влиянием тиосоединений. Для инактивации препарата большое значение имеют концентрация тиосоединений и пропорция гипофизарного белка и тиосоединений в смеси. Цистеин и тиогликолевая кислота осаждают активный белок. Однако, это не настоящая инактивация, потому что недейтельность зависит только от обратимой потери растворимости. При достаточной же концентрации цистеина и тиогликолевой кислоты могут вызвать и настоящую инактивацию, независимо от осаждения белка. Если концентрация цистеина и тиогликолевой кислоты не достаточна для инактивации, но достаточна для осаждения белка из экстракта, осадок, будучи редиспергированным, проявляет свое лактогенное влияние. При выпадении в осадок под влиянием тиосоединений бисульфидные группы белка переходят в сульфогидрильные. Мочевина в концентрации 6—8 М препятствует осаждению гипофизарного лактогенного белка и таким образом препятствует мнимой инактивации его тиосоединениями. Но в высшей концентрации сама мочеви́на приобретает инактивирующее свойство.

Гипофизарный белок, обладающий лактогенным свойством, содержит 3% цистина. В нативном белке цистеина нет. Цистеин появляется под восстанавливающим влиянием тиосоединений. Однако, такой перевод бисульфидных связей в сульфогидрильные не лишает белка активности (Fränkel - Congrat, Simpson, Evans).

Гипофизарная недостаточность

Гипофизарная недостаточность в эксперименте. В эксперименте гипофизарная недостаточность воспроизводится раз-

ными способами. Наиболее надежный способ, особенно если желательно получить полную недостаточность, есть хирургическое удаление гипофиза. Повреждения гипофиза можно вызвать путем воздействия на него радием, путем рентгенизации, путем воздействия иммунной гипофизотоксической сывороткой. Повреждение эмбриона рентгеновскими лучами позволяет искусственно получить триоцефала, т. е. уроды, лишенного глаз, носа, рта, гипофиза и щитовидной железы (Stoll). Введение в турецкое седло стеклянных трубочек с радием вызывает деструкцию гипофизарной ткани. Дегенеративный процесс вокруг трубочки с радием, процесс, сопровождающийся реактивной полинуклеарной инфильтрацией, кровоизлияниями, омертвением, начинается в ближайшие дни после начала радиной экспозиции. В течение 2—2,5 месяцев у кролика процесс завершается полным разрушением гипофиза с замещением его рубцовой тканью (Lacassagne, Nyka).

Гипофизэктомия. Первая попытка экспериментальной гипофизэктомии была сделана Horsley'ем в 1886 г. Автор интересовался сравнением результатов гипофизэктомии и тиреоидэктомии. Попытка не удалась, — животные гибли чаще всего во время операции, иногда в ближайшее время после операции. Так же неудачно попытался гипофизэктомизировать животных Dastre (1889). Из кроликов, оперированных Gley'ем (1896), выжил только один. Однако, на вскрытии его оказалось, что гипофиз у него остался нетронутым. Marinesco (1892) пытался удалять гипофиз у кошек через рот. Vassale и Sacchi то же проделывали с собаками, Gatta (1896), Kreidl и Biedl (1897), Pinels (1895) — с кошками. Животные не переживали операции. Это послужило поводом для заключения, что потеря гипофиза всегда вызывает быструю гибель животного. В руках Della Vedova (1903) четыре собаки выжили после операции. У всех их на вскрытии были обнаружены остатки гипофиза. После ряда неудачных попыток гипофизэктомии того времени большинство исследователей пришло к заключению о жизненной необходимости гипофиза. Почти всегда животные гибли в ближайшее время после операции. Если же животное переживало, у него обнаруживались или остатки гипофиза или весь гипофиз находился неудаленным.

Однако, в 1905 г. Fichera удалось удалить гипофиз у цыплят. Цыплята жили, но плохо развивались и отставали в росте и в весе от своих сверстников. Сторонники взгляда на гипофиз, как на жизненно необходимый орган, возражали Fichera, что гипофиз не обязательно нужен курам, но обязательно нужен всем другим видам животных. Эта теория была поддержана более поздними данными, когда была усовершенствована техника операции, когда гипофизэктомия производилась

без большой травмы, без грубого повреждения мозга, без большой кровопотери, без заражения раны. Так, Paulesco (1906) признал гипofизектомию всегда смертельной для собак и для кошек. Boteano признал гипofизектомию абсолютно смертельной для лягушки. Cushing в сотрудничестве с Beford'ом, Crowe, Homans'ом, Goetsch'ем прооперировал 200 животных и, потерявши их всех, пришел к выводу, что животное жить без гипofиза не может; взрослые животные погибают в ближайшие 3—5 дней после операции, молодые—в течение 10—15 дней, иногда в течение месяца. Ascoli и Legnani оперировали 68 собак. Если гипofиз удалялся целиком, собаки погибали в ближайшие дни после операции. Если собаки выживали, у них обнаруживались остатки железистой ткани гипofиза.

Cushing так описывал состояние гипofизектомизированного животного: „на другой день после операции животное (собака) выглядит вообще нормальным. У него хороший аппетит. Симптомов секреторной недостаточности нет. Постепенно оно становится сонным, отказывается от пищи, медленно отвечает или совсем не отвечает на зов. Несколько позже дыхание замедляется, пульс становится медленным и слабым, мышцы расслабляются, спина сгибается. В мышцах—дрожание и фибриллярное подергивание. Температура понижена. Наконец, часто на протяжении суток животное впадает в кому и умирает“.

Houssay описал состояние гипofизектомизированной собаки так: „В результате гипofизектомии, произведенной у взрослого животного (собака), наступает тахикардия, дыхание становится поверхностным, вес уменьшается (может быть, вследствие совершенного отказа от пищи), выделение азота усиливается, появляется нарушение мочеотделения, заключающееся, главным образом, в значительной, но кратковременной полиурии. Смерть наступает обыкновенно в течение 24 часов“.

Утверждение о витальной необходимости гипofиза получило еще большую убедительность после получения удачных реимплантаций вырезанного гипofиза (Crowe, Cushing, Homans).

Таким образом, многочисленный опыт того времени заставил признать гипofиз жизненно необходимым органом. В пользу этой необходимости свидетельствовали все данные, за исключением упомянутых данных Fichera. Однако, после 1908 г. в литературе стали появляться данные, если еще не опровергающие утверждения о жизненной необходимости гипofиза, то уже противоречащие ему. Так, в руках Gemelli 8 кошек пережили гипofизектомию. Они были убиты через 4—8 месяцев после операции. У семи из них гипofиз действительно был удален целиком. У восьмой кошки в турецком седле был найден кусочек железистой ткани гипofиза, оставленный при

операции. Handelsmann и Horsley удаляли гипофиз у 20 кошек, 21 собаки и у 13 обезьян. Из них остались живыми 2 кошки, 9 собак и 3 обезьяны. На вскрытии у одной обезьяны турецкое седло оказалось пустым. Правда, в этом случае не исключена была возможность существования добавочного глоточного гипофиза. Настойчиво выступил против признания гипофиза жизненно необходимым Aschner, представив ряд животных, оперированных буккальным методом и переживших операцию. Вскрытие этих животных после того, как они были убиты, показало, что гипофиз был удален аккуратно, т. е. что животные жили без гипофиза. В 1913 г. Camus и Roussy продемонстрировали в Биологическом обществе 5 собак после полного и парциального удаления гипофиза. В 1917 г. Houssay показал, что лягушки при правильно сделанной операции переживают гипопизектомию. Это оказалось правильным и по отношению к жабам (Giusti). В дальнейшем подобные сообщения стали публиковаться все чаще. В настоящее время считается признанным, что гипофиз, хотя и весьма нужен для благополучного существования животного, но не является витально необходимым. Без гипофиза животное может жить. Причины смерти, быстро наступающей после операции, заключаются в повреждении мозга или в заражении.

Анатомическое положение гипофиза с его локализацией в глубине черепа, с его близостью к венозным синусам, к крупным артериям и к мозгу делает хирургическое удаление гипофиза технически очень трудным. Даже при искусно проведенной операции неизбежна травма мозга. Тесный контакт гипофиза, особенно нервной его доли, с нервной системой, контакт не только анатомический, но и функциональный дал повод Lucien'у, Parisot и Richard'у написать: „Развитие наших знаний о гипофизе, если попытаться начертать их исторически, можно разделить на два основных периода: фаза чисто гипофизарная, когда гипофиз считался обыкновенной эндокринной железой, подавление функции которой вызывает синдром недостаточности, который исчезает от пересадки этого органа и смягчается от парентерального введения железы. С гипофизом произошло то же, что со щитовидной железой. Провизорные концепции, слишком упрощенные, результат слишком поспешной систематизации, оказались, согласно данным экспериментальной патологии, построенными на шатких основаниях. Вслед за этой фазой наступил период гипофизарно-инфундибуло-туберальный, в течение которого гипофиз постепенно лишался приписываемых ему ранее функций в пользу значения нервных центров, центров инфундибуло-туберальных. Это было, как увидим дальше, известным перегибом, так как сейчас, если нельзя все функции приписать

одному гипофизу, неправильно было бы отрицать всякое его самостоятельное значение. Истина—в соединении этих двух взглядов, признающих относительную важность каждого из элементов гипофизо-инфундибуло-туберального комплекса“.

Гипофизэктомия земноводных. У головастика к гипофизу легче всего подойти через рот. Гипофизарная недостаточность выражается замедлением роста. Метаморфоза не наступает (Fulton, Hoskins). Жировые тела, которые у нормального головастика с развитием его регрессируют, у гипофизэктомированного сохраняются. Меланофоры остаются стойко сокращенными, что придает голове светлую окраску. Щитовидные, парашитовидные и половые железы, надпочечники, мозг не только останавливаются в росте, но и атрофируются. Лягушки взрослые переносят гипофизэктомию хуже, чем головастики. Многие из оперированных животных гибнут. Пережившее гипофизэктомию животное впадает в астению. Ограничение диуреза приводит к отеку (Черников). Однако, если при операции повреждается серый бугор, наступает, наоборот, полиурия. Как у гипофизэктомированных головастиков, у гипофизэктомированных лягушек меланофоры пребывают в стойко контрагированном состоянии (Hogben, Winton). Жабу гипофизэктомировать еще труднее, чем лягушку. Например, в руках Houssay'я и Giusti в первые полтора месяца после операции погибали 85% жаб. У аксолотлей удаление гипофиза вызывает те же нарушения роста, пигментации и обмена веществ, что и у лягушки (Greenwood).

Гипофизэктомия млекопитающих. В 1913 г. Aschner, произведя 63 удачных экстирпации гипофиза у собак, нашел у них такие изменения. У молодых животных: остановка роста с преждевременным замыканием эпифизарных швов, трофические нарушения покровов и зубов, прекращение развития половых желез, персистенция зубной железы. В прочих эндокринных железах Aschner, в противоположность современным данным, не находил изменения. У взрослой собаки трофические изменения, вызванные гипофизэктомией, выражены слабее. Меньше изменено и состояние половых желез. Собаки, потерявшие гипофиз, становятся сонными и равнодушными (Brown). Сочетание ожирения с атрофией половых желез очень напоминает картину адипозо-генитальной дистрофии у человека. Помимо половых желез, атрофии подвергаются щитовидная, зубная и надпочечниковые железы. У крыс после удаления гипофиза эстральные циклы прекращаются. Половые железы и вслед за ними вся половая система подвергаются атрофии (Smith, Walker, Groeser). Молодые крысы после потери гипофиза перестают расти, взрослые теряют вес. Задержка роста, замедление обмена, атрофия половых желез,

трофические нарушения, наступающие после полной гипофизэктомии, — следствие выпадения функции передней железистой доли гипофиза. В такое же состояние приводит животное экстирпация или разрушение только железистой доли при сохранении нейрогипофиза и воронки.

Последствия повреждения воронки и серого бугра. При экстирпации гипофиза неизбежно повреждение основания мозга с его нервными центрами. Как бы осторожно экспериментатор ни подходил к гипофизу, само отделение его от ножки, само перерывание ножки связано с повреждением нервных центров. Поэтому весьма вероятно, что среди симптомов питуитарной недостаточности некоторые симптомы зависят от повреждения воронки и серого бугра. Повидимому, нервные происхождение имеют изменения сердцебиения, кровообращения, ритма дыхания, развивающиеся непосредственно после гипофизэктомии и в ближайшие дни после нее. Aschner туберальное происхождение приписывает полиурии, нередко бывающей после гипофизэктомии. Само повреждение основания воронки и серого бугра, независимо от вмешательства в функцию гипофиза, вызывает, согласно данным Camus'a и Roussy, стойкую полиурию, похожую на несахарный диабет у человека, и ожирение адипозо-генитального типа.

У всех животных, у которых производилась экстирпация гипофиза, последующие изменения выражаются, во-первых, нарушением обмена веществ, во-вторых, нарушением роста.

Гипопитуитарное нарушение обмена веществ. Обмен неорганических компонентов. После полной гипофизэктомии можно наблюдать противоположные нарушения **водного обмена**. У одних животных наблюдается полиурия. Другие, наоборот, становятся олигуричными и задерживают воду со стойко положительным водным балансом. Наконец, у некоторых водный баланс не нарушается или нарушается на короткое время и затем снова приходит к норме. Долгое время эти противоречия казались совершенно путанными и не поддавались расшифровыванию. Повидимому, разгадку их должно искать в комплексности структуры гипофиза и в большем или меньшем участии раздражения или повреждения нервных центров основания мозга, которые всегда сопутствуют экстирпации гипофиза.

Гипофизарная полиурия. Почему наступает полиурия после удаления гипофиза и почему в ряде случаев она не наступает или, наступивши, спонтанно прекращается?

Цион, который в начале исследования приписывал полиурии гипофизарное происхождение, в дальнейшем пришел к выводу, что избыточное выделение воды наступает не от потери железистой доли гипофиза, но от раздражения нервных центров, особенно от раздражения воронки. Cushing описал значитель-

ное усиление диуреза от удаления нейрогипофиза с сохранением железистой части. Особенно выражено это усиление после манипуляций на ножке гипофиза. У таких животных полиурия иногда длится несколько дней, но иногда затягивается и принимает характер некоторого подобия клинического несахарного диабета. Удаление гипофиза у кошек сопровождается гипохлоремической полиурией. Так же действует повреждение ножки гипофиза. В доказательство именно гипофизарного происхождения этой полиурии автор этих опытов, Howet, приводит данные о прекращении и полиурии и гипохлоремии от введения таким кошкам нейрогипофизарного экстракта. У крыс полиурия после удаления нейрогипофиза продолжается до 140 дней (Giedosz). После перерезки гипофизарной ножки с полным отделением гипофиза от мозга нейрогипофиз подвергается атрофии и теряет антидиуретическое свойство. После перерыва нервных связей между *hypothalamus*'ом и гипофизом, что бывает после перерезки ножки, нейрогипофизарные питуициты уменьшаются в числе, иногда почти исчезают. У таких кошек наступает стойкая полиурия (Fischer, Ingram, Ransom). У жабы полное удаление гипофиза вызывает значительное усиление диуреза. После удаления только главной части гипофиза диурез усиливается тоже, но в меньшей степени (Houssay, Guisti, Gonalons, Pascalin). Schafer подвергал нейрогипофиз собаки прижиганию гальванокаутером. Диурез немедленно усиливался с 40 см³ до 230 см³ за сутки. Дальше диурез несколько ограничивался, но оставался значительно увеличенным, по сравнению с диурезом этой собаки до операции. Dean и Lewis после повреждения серого бугра наблюдали временную полиурию. Вшивание стеклянного шарика в турецкое седло, благодаря давлению на основание мозга, оказываемому этим шариком, вызывает стойкую полиурию (Frank, Maranon, Pintos). После полной гипофизэктомии полиурия—иногда временная, иногда перманентная—наступает только при сопутствующем повреждении ножки гипофиза и основания мозга. Такую полиурию можно вызвать без удаления и без разрушения гипофиза—одним повреждением бугра. Если у животного, у которого после гипофизэктомии наблюдалась временная полиурия, после прекращения полиурии нанести повреждение на серый бугор, у него снова развивается полиурия, иногда проходящая, иногда принимающая форму перманентного несахарного диабета. Эти данные привели Camus'a и Roussy (1913) к признанию существования центра или центров, регулирующих выделение воды в инфундибуло-туберальной области. Bailey и Bremer делали уколы в гипоталамическую область, не касаясь гипофиза. У собак наступала полиурия, похожая на клинический неса-

харный диабет. Эти авторы пришли к заключению, что „нет никакого доказательств, чтобы нервное повреждение, вызывающее полиурию, действовало через посредство гипофиза, абсолютная неприкосновенность которого была показана гистологическим исследованием“. Наоборот, повреждение гипофиза без повреждения воронки и основания мозга не вызывает полиурии (Gourney). Гистологическое исследование мозга полиуричных животных показало повреждение при наличии полиурии ядер серого бугра. Теория инфундибулярно-нервного происхождения полиурии и экспериментального несахарного диабета была поддержана многими исследователями (Houssay, Hug, Giusti, Rubbio, Gonalons, Solar, Pardo, Bourguin, Le Grand, Sachs, MacDonald, Greving, Tourne и др.).

С другой стороны, несмотря на признание значения нервной системы, весьма вероятно и значение для регуляции водного обмена и самого гипофиза. Так, некоторые нейрогипофизарные экстракты обладают диуретическим свойством (Magnus, Schafer, Hallion, Carrion, Halliburton, Candler, Ott). Трансплантация гипофиза вызывает полиурию, которая длится, пока не рассосется пересаженный кусочек гипофиза (Crowe, Cushing, Homans). Полиурия нередко сопровождает клинический гиперпитуитаризм. Так, среди 118 акромегалов, наблюдаемых Creuzfeld'ом, у 10 был несахарный диабет. Получается впечатление, что полиурия сопровождает избыточную функцию нейрогипофиза. На основании этих данных нетрудно было бы представить себе гипофизарно-нервную природу полиурии: нейрогипофизарный гормон действует раздражающе на нервные центры основания мозга, вызывая таким путем полиурию. Это предположение становится еще более вероятным, если принять во внимание нейрокринный характер секреции задней доли гипофиза. Однако, это построение не выдержало атаки экспериментальных и клинических фактов. Во-первых, само представление о нервном характере полиурии у гипофизэктомированных животных недостаточно отчетливо. Какое состояние нервных центров вызывает полиурию—состояние ли возбуждения или состояние угнетения? Полиурия после повреждения нервных центров наступает немедленно. Если это результат разрушения нервных клеток, то почему в дальнейшем полиурия ограничивается и очень часто совсем исчезает? Если это результат раздражения, то почему она наступает именно при повреждении мозга и в ряде случаев не проходит, хотя раздражение, нанесенное травмой, не может быть длительным? Как было упомянуто, избыток нейрогипофизарного секрета вызывает полиурию. Но, с другой стороны, в ряде случаев в эксперименте и в клинике именно недостаточность гипофиза, его разрушение сопровождаются полиурией. Помимо

данных о развитии полиурии после разрушения гипофиза, особенно нервной его доли, у животных (Maranon, Frank, Pintos), известно, что у людей при несахарном диабете в нейрогипофизе обнаруживались туберкулезные поражения (Haushalter), гуммы (Goldzieher), прорастание аденомой (Creuzfeld), глиомы (Berblinger), т. е. такие патологические состояния, которые трудно связать с гиперфункцией. Некоторые клинические формы гипопитуитаризма сопровождаются полиурией (Falta, Cushing, Carnot, Mauriquand). У животных, у которых полиурия была вызвана травмой основания мозга или разрушением нейрогипофиза, диурез ограничивался после введения гипофизарного экстракта. Таким образом, на основании этих данных, получается впечатление, противоположное предыдущему, — именно недостаточность гипофиза, но не избыточное функционирование его причиняет полиурию. Вопрос о природе гипофизарной полиурии еще больше запутывается данными об участии в водном обмене передней доли гипофиза. Гипофизу приписывались и до сих пор приписываются и диуретическое и антидиуретическое влияния. Lucien, Parisot и Richard написали, что „эта дискуссия должна была потерять свой интерес после того, как теория гипофизарная постепенно вытеснялась теорией нервной“. Вряд ли, однако, с этим можно было бы согласиться и на этом успокоиться. Вряд ли правильно считать, что теория нервная вытесняет теорию гипофизарную. Скорее она ее осложняет. Вопрос и до сих пор, несмотря на большое количество данных, исследований и предположений, остается неясным.

Так же неясен и механизм гипофизарной или гипофизарно-нервной полиурии. Для объяснения этого механизма были предложены теории механическая, периферически нервная, почечная и гуморальная. Теория механическая считает полиурию вторичной — следствием усиленного поступления в организм воды, т. е. следствием полидипсии и усиленного всасывания. Однако, полиурия возникает немедленно после гипофизэктомии, пока усиленного поступления воды еще нет. Leschke пытался объяснить возникновение полиурии нервным раздражением, передающимся на почку. Действительно, в сером бугре есть центр, связанный с сосудах почки (Сиротинин). Однако, денервация почки, исключающая возможность сосудистой и секреторной реакции почки на центральное раздражение, не отражается на наступлении и развитии полиурии (Romana, Houssay, Camus, Gournay). Ambard и Luse причиной гипофизарно-нервной полиурии считали понижение порога выделения воды, Meyer и Jungmann — понижение порога выделения хлористого натрия. Действительно, введение избытка соли у полиуричного животного еще больше усиливает поли-

урию (Bailey, Bremer). У жабы *bufo arenarum* полная гипофизэктомия вызывает длительную и выраженную полиурию. Если бы эта полиурия зависела от усиленного всасывания у гипофизектомированной жабы воды кожей или кишечником, то удаление почек у таких животных должно было бы вызывать увеличение веса. Но у жабы гипофизектомированной и нефректотомированной нет прироста веса по сравнению с жабой только гипофизектомированной. Таким образом, усиленное поступление воды в тело гипофизектомированной жабы вряд ли можно рассматривать как причину усиления диуреза (Pascalini).

Гуморальная теория предполагает наличие в крови какого-то диуретического гормона, раздражающего почку. Предположение о существовании такого гормона возникло из наблюдения над диуретическим влиянием на животных мочи больных лихорадочными заболеваниями во время кризиса, т. е. когда у больных усиливается диурез (Rathery, Carnot). Однако, моча полиуричного животного не содержит этого вещества (Le Grand, Gournay). Его не удалось обнаружить и в крови полиуричного животного. Введение плазмы полиуричного животного не делает полиуричным животное нормальное. Переливание крови путем наложения анастомоза между сонными артериями от полиуричной собаки не делает нормальную собаку полиуричной.

Углеводный обмен у гипофизектомированных животных.
Гликозурия. После первого указания Caselli (1906) многие исследователи подтвердили, что после удаления нейрогипофиза часто бывает гликозурия. Но эта гликозурия обыкновенно бывает временной. В дальнейшем она сменяется, наоборот, увеличением толерантности к сахару, т. е. гипофизектомированное животное может съесть больше сахара, чем нормальное, без выделения его почками (Cushing, Goetsch, Jacobson). Перерезка или повреждение ножки влияет так же. По прошествии некоторого времени после перерезки алиментарная гликозурия у оперированного животного вызывается значительно труднее, чем у нормального. С данными об увеличении толерантности к сахару у животных, лишенных нейрогипофиза, согласуются данные об уменьшении толерантности к сахару под влиянием нейрогипофизарных препаратов (Goetsch). Cushing, на основании многочисленных и достаточно согласных исследований, пришел к заключению, что, во-первых, в норме нейрогипофиз принимает участие в углеводном обмене путем стимуляции гликогенеза; поэтому избыточная нейрогипофизарная гормонизация приводит к потере и к истощению сахарного резерва; во-вторых, экспериментальная и клиническая недостаточность нейрогипофиза сопровождается увеличе-

нием толерантности к сахару и накоплением углеводного, потом жирового резерва.

Однако, теории гипофизарной регуляции сахарного обмена, как и теории гипофизарной регуляции водного обмена, была противопоставлена теория нервной регуляции. Aschner отнес гликозурию, описываемую Cushing'ом, как гипофизарная, к гликозуриям нервного характера. Существование таких форм гликозурии совершенно реально. Со времени классических работ Cl. Bernard'a такая форма гликозурии ни в ком не вызывает сомнения. Samus и Roussy, отстаивая нервное происхождение гликозурии у гипофизектомированных животных, привели данные об отсутствии гликозурии после тотального удаления гипофиза и после удаления нервной доли и данные об отсутствии изменения толерантности к сахару от введения гипофизарных препаратов. Однако, если отсутствие изменения толерантности к сахару от введения гипофизарных препаратов и объяснимо, с точки зрения нервной теории гликозурии, то отсутствие изменения толерантности к сахару, нервную природу которой Samus и Roussy признают, после гипофизектомии кажется мало вероятным: гипофиз нельзя удалить без раздражения или без повреждения нервной системы. Так же мало вероятной кажется описываемая этими авторами одинаковость кривых от введения сахара у нормальных и гипофизектомированных животных.

Гликемия гипофизектомированных животных понижена, иногда понижена значительно. Наряду с уменьшением содержания сахара в крови у гипофизектомированного животного ограничивается способность к гипергликемическим реакциям. Так, у этих животных гликемия слабо увеличивается от введения адреналина (Kusinoki, Nakamura), морфия (Di Benedetto, Houssay), от ингаляции эфира (Di Benedetto, Di Sabelli). Даже диабетическая гипергликемия ограничивается в отсутствии гипофиза (Kéripov). Иногда способность к гипергликемической реакции у гипофизектомированного животного оказывается настолько заторможенной, что даже удаление поджелудочной железы не вызывает гипергликемии (Campos, Gurutschet, Lanari). Наоборот, реакции на гипогликемизирующие агенты у гипофизектомированного животного оказываются подчеркнутыми, усиленными. Так, более глубоко понижение содержания сахара в крови после гипергликемии от адреналина, от пилокарпина, от ввеного введения сахара, от энтеральной сахарной нагрузки. Гипофизектомированные животные особенно чувствительны к инсулину.

Предположение об избыточном образовании гипофизектомированными животными инсулина, высказанное на основании склонности их к гипогликемии, не подтвердилось.

Заподозрев недостаточность у гипофизектомированного животного глико-адреналиновой регуляции, Kérinov проверил содержание адреналина в надпочечниковой венозной крови по методу Писемского и Кравкова. Оказалось, что кровь гипофизектомированного животного вызывает контрактильную реакцию в сосудах изолированного уха кролика даже сильнее, чем надпочечниковая кровь нормальной собаки. Инсулиновая гипогликемия вызывает реактивную выработку адреналина у гипофизектомированного животного не хуже, чем у нормального. На основании этих данных, Kérinov допускает необходимость для мобилизации сахарного резерва двух содружественных гормонов—гипофизарного и адреналового. Гипофизопривная гипогликемия от угнетения адреналовой системы не зависит. В печени, изолированной от гипофизектомированного животного, адреналин вызывает более слабый гликогенолитический эффект, чем в печени, изолированной от животного нормального (Fuchs, Grenier, Loewi). В свою очередь, гипофизарный препарат, гипергликемизирующий нормальное животное, не действует на гликемию у животного эпинефректотомированного (La Barre, Fitz). Однако, последние данные вряд ли особенно убедительны с точки зрения содружества и взаимной зависимости гипофизарного и адреналового гормонов для поддержания нормальной гликемии. Эпинефректотомированное животное не реагирует на многие воздействия не потому, что из цепи системы выпадает один гормон, но потому, что животное без надпочечников быстро приходит в такое состояние, когда оно вообще перестает реагировать на что бы то ни было, в том числе и на гипофизарный гормон.

Содержание гликогена в печени жабы после гипофизектомии значительно уменьшается. У собаки после гипофизектомии содержание гликогена в печени тоже уменьшается, но не так сильно, как у жабы. При среднем содержании гликогена в печени нормальной собаки в 3,48% в печени гипофизектомированной собаки определяются 2,78% гликогена. Но синтез гликогена менее совершенен, чем в норме. Содержание гликогена после введенного введения сахара у гипофизектомированного животного увеличивается меньше, чем у животного нормального. При голодании печень гипофизектомированного животного скорее теряет гликоген, чем печень животного нормального (Houssay, Blasotti, Dambrosi).

В мышцах гипофизектомированного животного в условии покоя и достаточного питания содержание гликогена остается неизменным. Но запас его скорее тратится при голодании и медленнее восстанавливается при энтеральном и парентеральном введении сахара после голодания.

Угнетение гликколитического и дыхательного обмена в мышце гипофизектомированного животного выражается уменьшением содержания фосфагена, глутатиона, молочной кислоты, чему иногда сопутствует и уменьшение содержания гликогена. При тетанизации мышцы гипофизектомированного животного в ней образуется меньше молочной кислоты, чем при тетанизации мышцы нормального животного (Marenzie).

Таким образом, углеводный обмен в отсутствие гипофиза оказывается заторможенным во всех его фазах.

Жировой обмен. Жировой обмен гипофизектомированного животного тоже подавлен, но подавлен главным образом в его расщепительной и окислительной фазах. Поэтому в ряде случаев, хотя и не во всех, при гипофизарной недостаточности приобретает перевес синтез жира с избыточным накоплением, т. е. с ожирением. Особенно способствует накоплению жира неполная недостаточность гипофиза — удаление его с оставлением кусочка железистой ткани. Например, у крысы после неполной гипифизектомии общее содержание жира во всем теле доходит до 11% в тех условиях, где в теле нормальной крысы общее содержание жира составляет 7% (Reiss, Epstein, Gothe). Наоборот, полная гипифизектомия нередко приводит животное в состояние крайнего истощения. Эти данные эксперимента согласуются с наблюдениями клиники: ожирение при гиподисфункции гипофиза и крайнее истощение в виде кахексии Simmonds'a при полном разрушении гипофиза. Несомненное значение в развитии экспериментального гипопитуитарного ожирения имеет повреждение нервной системы, наносимое при хирургическом удалении гипофиза. Само по себе повреждение основания мозга даже при сохранении гипофиза интактным может вызвать значительное накопление жира. Например, Smith наблюдал увеличение содержания жира в теле крысы после повреждения *hypothalamus*'а до 50—60% в тех условиях жизни и питания, где в теле контрольной крысы среднее содержание жира составляет 15%.

После повреждения гипофиза и *hypothalamus*'а хромовой кислотой общее содержание жира в теле крысы увеличивается в 2—6 раз, по сравнению с содержанием жира в теле нормальной крысы, живущей в тех же условиях (Hetherington, Weil). Ожирение у собаки наступает от частичной гипифизектомии (Crowe, Cushing, Nomans), от перерезки ножки, от вкалывания серебряного шарика в турецкое седло (Dott). Особенно подвержены гипопитуитарному ожирению молодые животные. Таким образом, жировой обмен, как и углеводный, при недостаточности гипофиза замедляется. Если гипофизарного гормона совсем нет, замедляется весь обмен в целом, причем главная тяжесть падает на синтез жира. Такое нару-

шение обмена выражается главным образом потерей жирового запаса. Если организм снабжается гипофизарным гормоном, но недостаточно, главная тяжесть нарушения жирового обмена падает на расщепительную и окислительную фазы, что выражается ожирением. Помимо непосредственного участия гипофиза в окислении жира, весьма вероятно и влияние его через посредство других желез внутренней секреции. При недостаточности гипофиза, наряду с многими нарушениями ростового процесса, щитовидная и половые железы приходят в состояние атрофии (см. дальше), что не может не отражаться на интенсивности окислительных процессов в тканях.

Азотный обмен. Азотный обмен при гипофизарной недостаточности течет замедленно, как и обмен жировой и углеводный. Проявление этого замедления несколько варьирует в зависимости от степени гипофизарной недостаточности, от возраста животного, от условий питания, от количества производимой животным мышечной работы. У молодого растущего животного, которому в норме всегда свойственен положительный баланс азота, после гипофизэктомии наряду с прекращением или с значительной задержкой роста, ретенция азота ограничивается. Это ограничение иногда достигает такой степени, что азотный баланс становится почти отрицательным. Во взрослом организме, в котором распад белковых частиц и синтез белка при химической и морфологической регенерации уравновешены, в котором уже нет увеличения размера тела, гипофизарная недостаточность связана главным образом с ограничением распада белка. Поэтому баланс азота становится более положительным. Особенно отчетливо это гипопитуитарное ограничение распада белка у голодающего животного в период минимальной траты азота. У голодающего гипофизэктомированного животного распад белка идет медленнее, чем у голодающего контрольного животного. Поэтому минимальная трата азота у гипофизэктомированного животного уступает минимальной трате азота у животного контрольного. У гипофизэктомированной собаки при общем ограничении выделения азота выделение общего количества пуриновых соединений не меняется. Но среди пуринов аллантоин приобретает преобладание над мочевой кислотой и над пуриновыми основаниями (Braier). У лягушки после гипофизэктомии уменьшается общее содержание белка в крови. У собаки плазматический белок подвергается некоторой лабилизации, что выражается преобладанием глобулиновой фракции над альбуминовой (Golberg).

Основной обмен. Гипофизарная недостаточность характеризуется уменьшением основного обмена. Однако, в этом отношении влияние гипофиза уступает влиянию щитовидной

железы. Как после удаления гипофиза основной обмен понижается в меньшей степени, чем после удаления щитовидной железы, так и от введения гипофизарных препаратов газообмен усиливается в меньшей степени, чем от введения тиреоидных препаратов. Например, по данным Artundo, в тех условиях, где основной обмен у нормальной собаки на 1 м² поверхности тела составляет 795 кал., у собаки гипofизектомизированной он составляет 666 кал., т. е. после гипofизектомии основной обмен понижается на 15%. По данным Artundo и Houssay'я, в тех условиях, где у нормальной собаки основной обмен составляет 704 кал. на 1 м² поверхности тела, гипofизектомия понижает его в среднем до 679 кал., тиреоидектомия — до 610 кал. Гипofизектомия тиреоидектомизированной собаки дальнейшего уменьшения основного обмена не вызывает. Но после тиреоидектомии гипofизектомизированной собаки основной обмен еще уменьшается и доходит до уровня, свойственного обмену тиреоидектомизированного животного. Недостаточность и гипофиза и щитовидной железы проявляется торможением ростовых процессов и замедлением окислительных процессов. Весьма возможно, что главное и первичное влияние гипофиза сосредоточивается именно на ростовых процессах, торможение которых влечет за собой ограничение окисления. Наоборот, главное и первичное влияние щитовидной железы сосредоточивается на окислительных процессах, замедление которых вызывает задержку ростовых процессов.

Понижению газообмена после гипofизектомии соответствует понижение **теплообразования**. Гипofизектомизированные животные обыкновенно гипотермичны (Wolffet, Sax, Narboute). Они чувствительны к холоду и подвержены охлаждению, так как физиологическая реакция на охлаждение, реакция, направленная на сохранение постоянной температуры тела, у них недостаточна. У гипofизектомизированного животного трудно вызвать лихорадочную реакцию. Например, от введения вакцины, чужеродного белка, от заражения температура у гипofизектомизированных животных или вовсе не повышается, или повышается в меньшей степени, чем у контрольного животного в тех же условиях.

Одним из проявлений угнетения дыхательных процессов является уменьшение содержания глутатиона в тканях. После гипofизектомии содержание глутатиона в крови у собаки (Maveroff), в мышцах и в печени у лягушки (Marenzie), в мышцах, в печени, в щитовидной и в половой железе у собаки (Binet, Képinov, Weller) уменьшается.

Пигментация. У многих холонокровных окраска покровов зависит от деятельности гипофиза. После гипofизектомии эти животные обесцвечиваются. Главным образом это обес-

цвечивание обуславливается изменением расположения пигмента в клетках и изменением положения самих пигментных клеток, т. е. главным образом это определяется двигательной реакцией. Однако, не исключена возможность и значения гипофизарного гормона в выработке пигмента. Впервые значение гипофиза для окраски покровов было показано на сельках. Рыбы после гипофизэктомии теряют расцветку (Lundström, Bard). У *torpedo marmorata* окраска регулируется гормоном нервно-интермедиарной ткани гипофиза. После гипофизэктомии *torpedo* обесцвечивается (Weil, May). У телеостов гипофизэктомия переводит черную окраску в зеленую (Veil). Жаба после гипофизэктомии светлеет (Hasawa). Удаление одного прегипофиза на окраске не отражается, потому что меланофорный гормон вырабатывается или концентрируется в межуточной доле и в нейрогипофизе. Кожные меланофоры гипофизэктомированной жабы при пребывании ее в темноте имеют вид меланофоров жабы, пребывающей в условии освещения, т. е. жабы, адаптированной к светлomu фону (Okamoto). У тритона после гипофизэктомии зерна пигмента в кожных меланофорах собираются кучками, отчего кожа приобретает точечно-пятнистый вид (Никитенко). Гипофизэктомия меняет окраску амбlistомы (Blount). У головастиков гипофизэктомия даже в раннем возрасте вызывает изменение окраски (Smith, Allen). Меланофоры африканской лягушки *Xenopus laevis* после гипофизэктомии приходят в сокращенное состояние (Etkin). Меланофоры лягушки, сокращенные после гипофизэктомии, теряют реактивность к некоторым веществам, вызывающим экспансию меланофоров у нормальной лягушки. Так, барбитураты не влияют на меланофоры гипофизэктомированной лягушки. Ацетилхолин, вызывающий сильную экспансию меланофоров у нормальной лягушки, у лягушки гипофизэктомированной вызывает экспансию слабую и медленную (Shen). На состоянии пигментных клеток сетчатки глаза гипофизэктомия не отражается.

Двигательные реакции. Гипофизэктомированное животное быстро впадает в состояние тяжелой адинамии. Но в первые дни после гипофизэктомии кривая утомления мышцы при прямом раздражении мало отличается от кривой утомления мышцы нормальной лягушки. Поэтому вероятным кажется нервное происхождение адинамии. Позже адинамия приобретает и чисто мышечный характер (Houssay). В первом периоде, когда возбудимость мышцы сохраняется, не меняется и хронаксия. В терминальном периоде хронаксия мышцы удлиняется. В первом периоде, когда начинает развиваться астения, нарушается рефлекторная возбудимость мышцы. По мере нарастания адинамии рефлекторная возбудимость сначала

уменьшается, что выражается увеличением реобазы и быстрой утомляемостью рефлекса, потом совершенно угасает (Cicardo).

Сердце гипофизектомированной жабы, потерявшее значительную часть своего гликогенного запаса, бьется медленно. Эта брадикардия сопровождается удлинением хронаксии сердца (Orias). Реактивность его к импульсам блуждающего нерва уменьшается (Kronhaus). Удлинение хронаксии и повышение порога возбудимости блуждающего нерва в сердце гипофизектомированного животного сопровождаются увеличением реобазы (Cicardo).

Артериальное давление у гипофизектомированной собаки на 15—20 см ниже, чем у нормальной собаки (Braun-Menendez). У жабы удаление гипофиза тоже вызывает уменьшение артериального давления. Удаление одной передней доли гипофиза вызывает уменьшение кровяного давления у жабы, но в меньшей степени, чем полная гипопизектомия. Эта гипотония наступает поздно—приблизительно через месяц после операции, когда уже развиваются астения и нарушение обмена (Orias).

Капилляры у гипофизектомированных рептилий стойко остаются расширенными (Krogh, Rehberg).

Гипофизопривные астения и понижение реактивности распространяются и на гладкую мускулатуру. Астения, наблюдаемая после гипопизектомии у жабы *bufo arenarum*, сопровождается растяжением, атонией и ослаблением движений мочевого пузыря, желудка, тонкой кишки. Особенно это выражено у летних жаб. Двенадцатиперстная кишка, изолированная от гипопизектомированного *bufo arenarum*, сокращается *in vitro* слабо и редко. В противоположность кишке нормальной жабы, движение которой прекращается от адреналина, кишка гипопизектомированной жабы не реагирует на адреналин. Кишка, изолированная от нормальной жабы, реагирует на ацетилхолин в разведении 1:100000000 сильным сокращением; на ацетилхолин в разведении 1:100000—1:1000—контрактурой. Двенадцатиперстная кишка, изолированная от гипопизектомированной жабы в состоянии адинамии, едва реагирует сокращением без контрактуры на ацетилхолин в концентрации 1:100.

Ростовые процессы у гипопизектомированных животных. Гипопизектомия молодых животных всегда вызывает задержку или полную остановку роста. Гипофизопривная карликовость обуславливается прежде всего прекращением роста костей. Однако, и все прочие органы, лишенные влияния гипофизарного гормона, плохо развиваются, плохо регенерируют и приходят в состояние атрофии. Каутеризация воронки без разрушения и без прижигания самого гипофиза вызывает в нем

изменение, ведущее к задержке роста. Так, после прижигания воронки крысеныши растут медленно. За то время, когда вес контрольной крысы достигает 225 г, вес крысы, у которой была произведена каутеризация воронки, едва достигает 137 г (M. Cahane, T. Cahane).

Ростовое значение гипофиза у теплокровных, судя по данным, полученным на курином эмбрионе, определяется поздно. Так, агенезия гипофиза у куриного зародыша, подобная агенезии у некоторых циклоцефалов, не препятствует развитию и нормальному дифференцированию органов у эмбриона до конца насиживания. Трицефалы, развивающиеся при экспериментальной агенезии гипофиза и щитовидной железы, не могут выйти из яйца, нередко гибнут раньше конца насиживания, но дорастают до размера, соответственного возрасту. Размер и развитие внутренних органов у них оказываются нормальными. Печень содержит гликоген и желчь, собирающуюся в желчном пузыре. Эндокринные железы тоже имеют размер, соответственный возрасту цыпленка (Stoll, Wolf). Но лишение гипофиза в постэмбриональной жизни сопровождается недоразвитием, уменьшением размера и атрофией всех органов.

Размер надпочечника и содержание в нем адреналина и холестерина после гипofизэктомии уменьшаются. В коре надпочечника обнаруживаются вакуолизация и дегенерация эпителиальных клеток. Вся кора постепенно атрофируется. Липоидные включения сохраняются только в ретикулярной зоне. Атрофия коры надпочечника вследствие гипofизэктомии известна у амфибий (Smith, Atwall), у крыс (Smith), у кроликов (Kusipoki, Sveta). У гипofизэктомизированных собак в надпочечниках постоянно наступает вакуольная дегенерация фасцикулярного и ретикулярного слоев (Cushing, Homans, Crowe). Гипofизопривная атрофия вообще значительно более выражена в корковом, чем в мозговом веществе надпочечника. Она начинается с ретикулярной зоны, потом распространяется на фасцикулярную. Атрофия может быть и простой и дегенеративной (Houssay, Sammartino).

Щитовидная железа принимает характер неактивной или атрофированной железы с крупными везикулами, растянутыми застоявшимся в них коллоидом, с уплощением эпителия. Коллоид не вакуолизируется. Понижение активности щитовидной железы у гипofизэктомизированных животных столь выражено, что некоторые исследователи даже считают именно это угнетение прямой причиной гипопитуитарного понижения основного обмена.

Значительной атрофии после гипofизэктомии подвергаются половые железы. В яичнике наблюдается уменьшение коли-

чества интерстициальной ткани. Если гипофизэктомия произведена у молодого животного, яичник прекращает развиваться. Фолликулы в нем не растут и не созревают. Если гипофизэктомия произведена у взрослого животного, яичник подвергается атрофии. Он уменьшается в размере. Молодые фолликулы не созревают, зрелые — атрофируются. Дольше других компонентов сохраняются в яичнике гипофизэктомизированного животного желтые тела. Но и они, в конце концов, приходят в атрофическое состояние. Благодаря атрофии и функциональной недостаточности половых желез, вся половая система приходит в состояние атрофии. Животное становится стерильным. Оплодотворение и беременность не наступают. Если гипофизэктомию произвести у беременного животного, плоды гибнут или рассасываются (в ранней стадии беременности) или abortируются (в более позднем периоде беременности). Clausen гипофизэктомизировал живородящих змей. Гипофизэктомия в раннем периоде вынашивания вызывает резорбцию плодов, в позднем — иногда резорбцию, иногда abortирование, иногда преждевременное рождение нежизнеспособных змеенышей.

Эффект перерезки ножки гипофиза у теплокровных животных самок непостоянен. Так, Wastman и Jacobson наблюдали половую атрофию у крыс после перерезки ножки, как после настоящей гипофизэктомии. Но по данным Dempsey'я и Uotila, репродуктивный цикл, овуляция, оплодотворение, беременность, рождение детенышей и лактация у крысы после перерезки гипофизарной ножки сохраняются нормальными. Возможно, что эта разница результата зависит от степени повреждения гипофиза при перерезке его ножки.

Половые железы самца после гипофизэктомии прекращают развиваться и становятся атрофичными. У взрослого животного атрофируется сначала интерстициальная ткань. Hill и Parces описали атрофию всех клеточных элементов половой железы у гипофизэктомизированного петуха. У селезня удаление гипофиза тоже вызывает атрофию всех тестикулярных клеточных элементов (Benoit). Lacassagne и Nyka разрушали гипофиз у петухов введением в турецкое седло трубочек с радием. После такого введения у петуха наблюдаются атрофия гребня и борода, потеря петушиного темперамента, изменение петушиного поведения, причиной чему является атрофия половой железы, наступающая в результате разрушения гипофиза. После введения в турецкое седло кролика стеклянной трубочки с радиоактивным веществом, начиная с 15-го дня начинается дегенерация герминативного эпителия половой железы с пикнозом, гиалинизацией, с образованием из сперматоцитов симпластов, содержащих до 100 ядер. Интер-

стициальная ткань постепенно заменяется волокнистой тканью. Epididymis становится непроходимым (Lacassagne, Nyka).

Значительная атрофия после гипофизэктомии поражает молочную железу. По отношению к молочной железе комбинируются два фактора, способствующие ее атрофии, — выпадение гипофизарного стимулирующего ростового влияния и выпадение влияния полового гормона, так как гипофизэктомированное животное уподобляется функциональному кастрату.

Гипофизэктомированное животное становится анемичным из-за угнетения ростовой потенции кроветворной ткани. Потерянная кровь восстанавливается медленно и несовершенно из-за общего подавления регенеративной способности.

Поэтому и заживление повреждений у гипофизэктомированного животного идет медленно. Например, у гипофизэктомированного тритона насечка на рогице заживает в течение 20—25 дней, тогда как у нормального тритона она заживает в 3—4 дня (Никитенко). У лягушки после удаления одной почки вторая почка увеличивается довольно значительно (+58%) в размере. После гипофизэктомии эта гипертрофия значительно отстает. Ее можно довести до степени гипертрофии у контрольного животного имплантацией гипофизэктомированному животному гипофиза (Gonsalez).

Даже злокачественный рост в отсутствие гипофиза ограничивается. Так, у гипофизэктомированных животных раковые трансплантаты приживаются плохо, прижившие растут медленно и часто распадаются (Ball, Samuels, Simpson, MacEuen, Thompson, Reiss, Druckrey, Hochwald). Разрушение гипофиза радием создает неблагоприятную почву для дегтярной и бензпиреновой канцеризации и для возникновения рака под влиянием вируса Shope'a.

Защитные реакции и резистентность при гипопитуитаризме. Пониженный обмен, подавленная реактивность, несовершенство химическая и морфологическая регенерация, атрофическое состояние тканей а priori позволяют предположить угнетение защитных реакций у гипофизэктомированных животных. Это предположение подкрепляется наблюдением над состоянием селезенки у гипофизэктомированных животных. У взрослых гипофизэктомированных животных селезенка уменьшается в размере (Smith), у молодых — перестает расти (Lascap-Gonsalez, Houssay). Число мальпигиевых телец уменьшается. У крысы за два месяца после гипофизэктомии селезенка уменьшается настолько, что отношение веса селезенки к весу тела оказывается вдвое меньшим, чем в норме. Фолликулы селезенки атрофируются (Perla). Гипоплазии, как уже было упомянуто, подвергается и костный мозг. Активные его эле-

менты замещаются жировыми клетками. В течение 2—3 месяцев после гипофизэктомии костный мозг приходит в состояние тяжелой атрофии (Vollmer, Gordon, Levenstein, Charriper). В позднем периоде гипофизарной недостаточности развивается лейкопения. Реактивные изменения белой крови подавлены. Так, пребывание гипофизектомированной свинки в атмосфере с большой примесью углекислого газа не вызывает лейкоцитоза, наступающего в этом условии у нормальной свинки (Ciovini). Фагоцитарная активность лейкоцитов уменьшена. В тех условиях, где из лейкоцитов крови нормального животного 50% захватывают зерна крахмала, из лейкоцитов гипофизектомированного животного зерна крахмала захватывают только 20% (Perodi). Гипофизектомированные животные значительно более склонны к спонтанным заражениям и к заражениям при операциях, даже поверхностных. В этом отношении особенно бросается в глаза разница восприимчивости к заражениям у нормальных крыс, вообще высоко резистентных, и у крыс гипофизектомированных, теряющих эту высокую резистентность. Гипофизектомированные собаки тоже проявляют большую восприимчивость к инфекции (Cushing). У гипофизектомированных собак инфекционные заболевания быстрее и чаще, чем у нормальных, заканчиваются кахексией и смертью (Houssay). У гипофизектомированной жабы особенно легко заражаются кожные повреждения. Такие повреждения заживают дольше и труднее, чем у контрольных жаб (Aubum, Magdalena, Pasqualini). У гипофизектомированной собаки легче происходит и тяжелее протекает протозойное заражение. Резюмируя данные об изменении резистентности к инфекциям при гипофизарной недостаточности, Perla и Marmorston написали: „гипофизектомированные животные менее резистентны к наркотикам, медикаментам, токсинам и инфекциям. У собаки гипофизектомия вызывает уменьшение опсонической активности и фагоцитарной реактивности лейкоцитов. Но антитоксин такими животными может быть выработан быстро. Образование агглютининов к тифозным бактериям не изменено. Уменьшение резистентности сопровождается инволюционным изменением в надпочечниках. Удаление гипофиза у крыс сопровождается уменьшением натуральной резистентности к гистаминному отравлению. У крыс, у которых была удалена задняя доля и большая часть передней доли, наблюдается подобное же уменьшение резистентности с атрофическими изменениями в коре надпочечника. Но если оставить порядочный фрагмент передней доли, уменьшения резистентности к гистамину не наступает, и надпочечник остается нормальным. Таким образом, уменьшение резистентности не связано совсем с отсутствием передней доли. Если фрагмент передней доли

сохранен и надпочечник остается нормальным, уменьшения натуральной резистентности не бывает, даже если прочие эндокринные железы, например, testis, подвергаются атрофии. Изменение натуральной резистентности к таким ядам, как гистамин, зависит частично от выключения гипофизарного адренотропного гормона, поскольку она может быть восстановлена применением а) кортикального надпочечникового гормона, б) эмульсий или экстрактов высушенного гипофиза, богатых адренотропным агентом и с) гретого кислотного экстракта, содержащего только активный адренотропный гормон. Удаление гипофиза вызывает уменьшение натуральной резистентности к искусственному протозойному заражению (*Trypanosoma brucei*). Уменьшение резистентности к заражениям этого типа связано частично с влиянием гипофизэктомии на селезенку и на лимфоидную ткань. Вероятно существование гипофизарного агента, стимулирующего селезенку. Вероятность этого предположения подтверждается такими экспериментальными данными. Удаление гипофиза у взрослой крысы вызывает прогрессивную атрофию селезенки. Атрофию можно ликвидировать применением гипофизарной эмульсии, щелочных экстрактов свежего или высушенного прегипофиза. Передняя доля гипофиза—существенный для регенерации селезеночной ткани агент. Ежедневное применение экстрактов свежего или высушенного гипофиза у нормальных крыс вызывает гипертрофию селезенки до удвоения нормальной величины в течение 10 дней. Это влияние, стимулирующее рост селезеночной ткани, не зависит от содержания белка в экстракте. Анализ обменных нарушений, следующих за гипофизэктомией, внушает мысль, что изменение азотного, натриевого, калийного и серного обмена, как и изменение углеводного обмена, вызывает уменьшение натуральной резистентности, наблюдаемое после гипофизэктомии. Изменения частично аналогичны обменным изменениям, вызванным эпинефректимией. Словом, прегипофиз имеет значение в сохранении натуральной резистентности организма к ядам и к заражениям, благодаря его контролирующему влиянию на физиологическую активность надпочечниковой кортикальной и селезеночной тканей.

Гипофизарная недостаточность в клинике. Гипофизарная недостаточность в клинике выражается, как и гипофизарная недостаточность в эксперименте, нарушением обмена и, главным образом, нарушением ростовых процессов—роста в длину, развития отдельных органов, регенераторных процессов. Помимо врожденного недоразвития гипофиза или врожденной функциональной неполноценности его, гипопитуитаризм у человека может быть результатом разрушения или повреждения гипофиза вследствие инфекции, интоксикации,

травмы, сдавления опухолью. Нередко гипопитуитаризм в форме гипофизарной карликовости (Zondek), несахарного диабета (Martinez, Navarro), адипозо-генитальной дистрофии (Cohen, Wiess) имеет характер семейного и, может быть, наследственного заболевания. Известен ряд случаев травматического повреждения гипофиза с дальнейшим развитием гипопитуитаризма. Например, Madelung описал случай ожирения у 6-летней девочки, в голову которой попала карабинная пуля, оказавшаяся в турецком седле. Maranon и Pintos наблюдали случай быстрого развития адипозо-генитального ожирения у мальчика после пистолетного ранения головы, где рентгеноскопия обнаружила пулю в турецком седле. Соединительная рубцовая ткань сжала ножку так, что она подверглась атрофии. Frank наблюдал развитие несахарного диабета после пулевого ранения черепа. Подобных случаев, где гипофиз подвергся сдавлению или разрушению пулей, или осколками раздробленной кости, или рубцом, образовавшимся после ранения, или излившейся кровью, в литературе описано немало.

Значение хронической интоксикации и аутоинтоксикации для угнетения функции гипофиза гораздо менее отчетливо. Многие известные значения придают хронической интоксикации продуктами, всасывающимися из кишок, глистными ядами. Calmette и Breton описали, как специальную форму угнетения функции гипофиза, *nanisme ankylostomosique*, Devé—*infantilisme hydatique*. Впрочем, в какой мере при таких нанизме и инфантилизме играет роль именно недостаточность гипофиза,—остается нерешенным. Нарушение роста в виде отставания и замедления сопровождается очень многие патологические состояния детского возраста, часто не связанные с функцией гипофиза. Поэтому нельзя, конечно, всякий нанизм и всякий инфантилизм приписывать гипопитуитаризму. Недостаточность гипофиза вследствие инфекции может быть или результатом угнетения, перерождения и гипофункции гипофиза при общем заражении без непосредственного образования инфекционного очага в самом гипофизе, или следствием разрушения либо перерождения гипофиза, благодаря местному заражению его. Дегенерация гипофиза бывает при малярии (Geske), при тяжелой дифтерии (Cattola), при гриппе (Bosisio, Fendel), при скарлатине (Balonnix, Rousseau), при сепсисе. Особенно большой опасности подвергается гипофиз при летаргическом энцефалите и при сифилисе.

Наиболее тяжелая форма приобретенной гипофизарной недостаточности есть гипофизарная кахексия, описанная впервые в 1911 г. Simmonds'ом и теперь часто называемая кахексией Simmonds'a. Первый описанный случай—полная атрофия

гипофиза вследствие бывшей септической эмболии. В 1916 г. Fraenkel описал подобный случай, где передняя доля гипофиза оказалась совершенно атрофированной. В 1918 г. Simmonds прибавил еще два случая кахексии, наступившей вследствие разрушения гипофиза. В 1925 г. Graubner собрал в литературе уже 34 подобных случая. Silver, собравший патологоанатомический материал 39 случаев кахексии Simmonds'a, в 26 случаях обнаружил фиброз и атрофию гипофиза, в 13 случаях — разрушение железистой ткани новообразованиями, клетками, гуммами и туберкулезом. Riecker и Curtis в 24 случаях кахексии Simmonds'a нашли гипофиз разрушенным: в 14 случаях острым воспалением, осложнившимся пуэрперальный сепсис, в 5 случаях сифилитическим воспалением, в 4 случаях кистами, в 2 случаях туберкулезным воспалением. В последних случаях гипофиз оказался замещенным рубцовой тканью невоспалительного происхождения. Wolf описал разрушение гипофиза после эмболии у больной пуэрперальным сепсисом. В случае Maresch'a гипофиз погиб после массивного кровоизлияния. В случае Sheehan'a и Murdock'a гипофиз подвергся ишемическому некрозу после эмболии. Plummer и Jaeger видели глиому, проросшую и разрушившую гипофиз у мужчины, погибшего от кахексии Simmonds'a. Известны случаи тяжелого истощения и кахексии, развившихся после неудачных попыток радиотерапии нанизма, акромегалии, селлярной опухоли.

Заболевание начинается обычно во взрослом возрасте. У женщин оно встречается значительно чаще, чем у мужчин, особенно часто у женщин, зараженных сифилисом. Начало заболевания настолько нехарактерно, что диагностируется оно с трудом. Первые симптомы неопределенны: вялость, сонливость, потеря аппетита, одутловатость лица, особенно век и губ, выпадение волос, порча зубов, прекращение половой функции, похудание. В разгаре заболевания бросается в глаза крайняя худоба больного. Только лицо кажется не очень худым из-за часто бывающих припухлости и одутловатости. Ранние морщины, потеря волос и зубов придают больному вид старческий, несоответственно его возрасту. Больной постепенно становится все более и более безучастным, вялым, сонным. Характерны низкий основной обмен, гипотермия, понижение артериального давления. В случаях классической кахексии Simmonds'a заболевание всегда смертельно. Только в случаях сифилитического происхождения кахексии энергичным специфическим лечением удастся если не вылечить больного, то улучшить его состояние и продлить время его существования. Смерть наступает обыкновенно в коме при явлениях сердечной недостаточности.

В первое время после описания классической формы болезни Simmonds'a регистрировались только случаи вполне выраженные, т. е. случаи тяжелой кахексии. Как редкое заболевание, почти недоступное лечению, оно не привлекло особого внимания клиницистов. Но в дальнейшем стали распознаваться случаи средней тяжести, может быть, начальные фазы. Mercien и Aron испытали состояние гипофиза в случаях как будто немотивированного истощения у человека. Azerad описал случай, диагностированный, как легкая форма кахексии Simmonds'a, характеризующийся прогрессирующей потерей веса, упорной анорексией, аменореей, которая установилась внезапно после периода дисменореи, гипотонией, тенденцией к гипотермии, гипогликемией, понижением основного обмена, рядом трофических нарушений. Таким образом, возникло представление о *forme atténuée* синдрома Simmonds'a. Такие „смягченные“ формы не так безнадежны в смысле лечения, как случаи классической гипофизарной кахексии. Например, Krause и Müller приводят три случая гипофизарной кахексии, в одном из которых неплохой успех имело лечение гипофизарными препаратами, в двух — лечение надпочечниковыми кортикальными препаратами. Последнее понятно, так как с выпадением ростового гипофизарного гормона все железы внутренней секреции, в том числе и надпочечник, приходят в состояние атрофии и бездеятельности. Если в клинической картине кахексии преобладают симптомы гипосюррениализма, то лечение надпочечниковыми препаратами должно приносить успех как каузальная терапия. Впрочем, в подобных случаях очень трудно диагностировать гипофизарную кахексию от настоящего первичного гипосюррениализма. У больной Straube улучшения удалось добиться только комбинированным воздействием гипофизарными и надпочечниковыми гормональными препаратами.

В виду того, что при кахексии Simmonds'a организм лишается ростового гормона, или организм снабжается этим гормоном недостаточно, наряду с общей атрофией и с угасанием обмена и функции, атрофии подвергаются и железы внутренней секреции. Поэтому в клинической картине гипофизарной кахексии можно распознать черты и гипогениализма, и гипотиреозидизма, и гипосюррениализма, т. е. питуитарная недостаточность приобретает характер плюригландулярного заболевания. Так, низкий основной обмен, трофические изменения кожи, слизистых оболочек и волос, психическая и умственная подавленность характерны для гипотиреозидизма. Низкое артериальное давление, подавленный тонус симпатической нервной системы, иногда ненормальная пигментация кожи и слизистых оболочек связаны с недостаточностью

функции мозгового вещества надпочечника. Гипотермия, нарушение водного и солевого обмена, тяжелая адинамия, нарушение углеводного обмена характерны для бездеятельности кортикальной части надпочечника. Стерильность, аменоррея, атрофия грудных желез у женщин, азооспермия, импотенция у мужчин определяются атрофичным состоянием половых желез. Иногда черты недостаточности одной из желез внутренней секреции в общей клинической картине кахексии Simmonds'a приобретают доминирующее значение. Но чаще синдром представляет собой комбинацию равномерного угнетения и равномерной атрофии всех органов и систем, в том числе и органов внутренней секреции.

Патогенез кахексии Simmonds'a рассматривается различно. Одни эндокринологи считают ее чистой формой апитуитаризма или крайнего гипопитуитаризма, другие—гипофизарно-туберальным синдромом, третьи—плюригландулярной недостаточностью с первичным поражением гипофиза. Но существенного значения недостаточности прегипофиза в развитии кахексии Simmonds'a не отрицает ни одна из этих трех теорий. На основании 17 вскрытий погибших от кахексии Simmonds'a Шапиро пришел к выводу, что, помимо поражения самого гипофиза (гумма, фиброз, киста, кровоизлияние, опухоль), определенное значение имеет и повреждение *hypothalamus'a*. Иногда морфологическое исследование гипофиза при типичной кахексии Simmonds'a не показывает ничего, что позволило бы объяснить нарушением его функции столь тяжелое состояние больного. В эксперименте x -иррадиация мозга вызывает в нем изменения, напоминающие изменения его при токсическом энцефалите (Могильницкий, Подляшук). Животные при этом впадают в состояние очень тяжелой, часто смертельной кахексии. После иррадиации мозга, особенно гипофизарно-таламической области у собаки развивается кахексия с потерей веса до 40%. Вес падает быстрее, чем при полном голодании, хотя такие собаки не плохо едят. Подобно больным кахексией Simmonds'a, такие собаки проявляют особенную чувствительность к инсулину, особенно к токсическому влиянию инсулина и слабую реактивность к адреналину. Как у больного кахексией Simmonds'a, развивается вместе с крайним истощением малокровие (Шапиро).

Следствием гипофизарно-туберального поражения является **несахарный диабет**—*diabetis insipidus*. Несахарный диабет неплохо был описан еще в первом столетии нашей эры Аретелем: „Первый признак, указывающий на предстоящую болезнь—это сухость рта; при дальнейшем течении болезни развивается жгучий внутренний жар, жажда невыносима, так что количество потребленного питья весьма значительно,

количество мочи, однако же, еще больше, нет возможности удержать больных от питья и от мочеиспускания. Если запретить больным пить, то рот у них сохнет, им кажется, что внутренности у них загораются, они делаются боязливыми, мнительными и в скором времени умирают. Когда болезнь достигает полного своего развития, то жизнь больных мучительна, и они живут недолго.

После опубликования в 1895 г. сначала Oliver'ом и Schafer'ом, потом Magnus'ом, Schafer'ом и Hering'ом данных о полиурии, возникающей от введения гипофизарных экстрактов, несахарный диабет был причислен к заболеваниям, обусловленным избыточной функцией гипофиза. Maranon аргументировал, наоборот, гипопитуитарное происхождение несахарного диабета. Samus и Roussy считали, что гипофиз при несахарном диабете вообще значения не имеет, что развивается диабет вследствие поражения межточного мозга. В настоящее время многочисленные данные не позволяют исключить ни роли гипофиза, ни значения повреждения центральной нервной системы в генезе несахарного диабета. Lucien, Parisot и Richard, описывая несахарный диабет, называют его „le diabète insipide, la polyurie hypophyso-tubérienne“. Заболевание начинается обыкновенно в молодом возрасте, исключительно редко — в детском возрасте, поражает преимущественно мужчин, длится иногда непрерывно, иногда с ремиссиями десятки лет. Иногда развитие его связывается с повреждением мозга, с инфекционными заболеваниями, с ростом опухоли. Но очень часто первичная причина не улавливается, как будто несахарный диабет начинается у человека, бывшего вполне здоровым. Пытаясь осветить патогенез несахарного диабета, Maranon написал о нем: „Мы считаем, что продукт внутренней секреции задней доли гипофиза в физиологическом состоянии оказывает тормозящее влияние на выделение воды через почечный фильтр; несахарный диабет возникает вследствие нарушения этого регуляторного механизма. Существует гипофизарный олигурический гормон, влияющий непосредственно на почечную клетку (действующий или путем стимуляции концентрирования растворенных веществ, или путем стимуляции ретенции воды), или через посредство нервной системы, путем вмешательства в функцию центров основания мозга. Изменения, возникающие в этих центрах, передаются на почку, повидимому, симпатическими путями“. Pende и Lereboullet, пытаясь примирить или связать нервную и эндокринную теории несахарного диабета, написали: „если должно допустить существование несахарного диабета, зависящего от первичного поражения мозга без участия гипофиза, то должно признать

существование и другой формы, для которой имеет значение повреждение гипофиза; изменение его секреции влияет прямо на питание и возбудимость нервных гипоталамических центров, управляющих выделительной функцией почки". Kugelmeyer описал случай внезапной полиурии у больного острой лейкемией. На вскрытии нейрогофиз и ножка гипофиза оказались некротизированными в результате эмболии и тромбоза. На месте бывшего гипофиза была обнаружена лейкоэмическая инфильтрация. Таким образом, из приведенных данных можно сделать вывод о гипопитуитарном происхождении несахарного диабета.

Гипофизарная карликовость, или гипофизарный нанизм. Гипофизарная карликовость или гипофизарный нанизм — результат гипофизарной недостаточности, наступившей в раннем возрасте, что характеризуется задержкой роста или остановкой роста на том этапе развития, когда прекратилась внутрисекреторная деятельность гипофиза. „Нанизм, или гипофизарная карликовость, является одним из наиболее изученных эндокринных расстройств. Уже в древние и в средние века карлики привлекали к себе внимание, и было даже своего рода обычаем держать их при дворе королей и принцев. В эпоху возрождения при большинстве европейских дворов (между прочим, и у нас, в России) карлики фигурировали во всех придворных церемониях. Обычай этот в некоторых местах удержался до XVIII века. Такое исключительное внимание к людям карликового роста дало возможность художникам иконографически зафиксировать, а в дальнейшем исследователям изучить наиболее известных среди них. Клинический тип гипофизарного карликового роста (т. н. *nanismus verus*) является весьма устойчивым в течение целых веков. Уже в скульптуре Египта мы находили типичных карликов. Греческое искусство в своем культе красоты совершенно игнорировало карликов. Римские же скульпторы изображали карликов в довольно большом количестве“ (Виленкин).

Гипофизарные карлики сложены в общем пропорционально. Это люди с тонкими руками и ногами, с субтильной полудетской фигурой, иногда с несколько избыточным отложением жира в подкожной клетчатке. Половая система остается в детском, недоразвитом состоянии, потому что гипофизарная карликовость, как и гипофизарный инфантилизм, характеризуется недоразвитием или атрофией половых желез. Если недостаточность гипофиза обусловлена каким-нибудь деструктивным процессом — неопластическим или хронически воспалительным — инфантилизм постепенно, по мере разрушения гипофиза, переходит в кахексию, и больные погибают в состо-

янии гипофизарного истощения. Если процесс в гипофизе не имеет прогрессивно-разрушительного характера, карлики могут жить долго. Но они особенно подвержены заражению туберкулезом. Многие из них погибают от туберкулеза. На вскрытии в гипофизе обнаруживается опухоль (Evans, Souques, Chauvet, Uhthoff, Zoeller), опухоль, растущая из окружающей ткани и сдавливающая гипофиз (Benda, Hutchinson, Lereboullet, Mouzon, Cathala, Nozari, Vigouroux, Delmas, Jutaga), туберкулезное воспаление (Hueter), туберкулезное воспаление, распространяющееся с прегипофиза на ножку (Lucien). Центры серого бугра и третьего желудочка нередко тоже оказываются в дегенеративном состоянии. Поэтому нередко эту форму недостаточности называют гипофизарно-туберальной. Интересный случай карликовости описал Русаков. Карлик 134 см ростом дожил до 106 лет. На вскрытии его оказалось, что железистая доля гипофиза была расположена на правильном месте. Но нейрогипофиз был смещен в область мозговой воронки и связан с прегипофизом тонкой перемычкой из железистой ткани. На основании этого случая, автор высказывает предположение, что „гипофизарная наносомия может быть вызвана затруднением оттока гормонов передней доли через ножку по направлению к головному мозгу. Небольшой имевшийся контакт железистой доли с задней долей обеспечивал, может быть, запоздалое, но полное развитие гонад, но не был достаточен для нормального роста субъекта“.

Гипофизарный нанизм отличен от тиреоидной карликовости. Для процессов роста из всех желез внутренней секреции Todd доминирующее значение приписывает щитовидной железе, в процессах дифференцирования и созревания — гипофизу. Shelton, наоборот, доминирующим считает влияние гипофиза и считает щитовидную железу необходимой, главным образом, для эмбрионального развития. У тиреоидного карлика задержка оссификации выражена сильнее, чем у гипофизарного карлика в том же возрасте. Рентгеноскопия выявляет у тиреоидного карлика более тяжелые изменения в строении костей. Гипофизарный карлик может быть умственно развит вполне удовлетворительно. Детский вид ему придает структура тела — недоразвитого, миниатюрного и сохраняющего детские пропорции. Однако, почти всегда на синдром гипофизарной карликовости наслаиваются черты тиреоидной недостаточности, потому что при выраженной гипофизарной недостаточности щитовидная железа впадает в состояние атрофии и не деятельности. Поэтому понятно, что тиреоидные препараты, вводимые гипофизарному карлику вместе с гипофизарными препаратами, улучшают его состояние в большей мере, чем одни гипофизарные препараты, как они улучшают и состояние гипо-

физектомированного животного. Как у гипофизарного карлика щитовидная железа оказывается дефектной, так и у тиреоидного карлика гипофиз тоже оказывается дефектным. Но у кретинов гипофизарные препараты плохо исправляют дефекты формирования скелета и оссификации (Shelton). Evans считает, что задержка роста, вызванная тиреоидектомией, имеет гипофизарное происхождение: тиреоидектомия вызывает в гипофизе изменение, связанное с прекращением образования ростового гормона. Однако, вряд ли можно согласиться с такой трактовкой тиреоидного нарушения роста, как вряд ли можно согласиться с утверждением автора, что введением гипофизарного ростового гормона можно довести рост тиреоидного карлика до нормального или даже до превышающего норму размера. Нельзя сводить все ростовое влияние щитовидной железы только к стимуляции образования гипофизарного гормона, тем более, что ничем не доказана ни стимуляция ростового свойства гипофиза под влиянием тиреоидного гормона, ни угасание ростового свойства гипофиза в условиях тиреоидной недостаточности. Salmon пересаживал крысам, тиреоидектомированным в первые дни после рождения, ежедневно по два гипофиза в день, что должно было бы обеспечить крысеных достаточным количеством гормона. Рост не восстанавливался, тогда как у нормальных крысеных достаточно было пересадки одного гипофиза для вызывания избыточного роста. У тиреоидектомированных крыс значительное улучшение роста удается получить тиреоидином или комбинацией тиреоидина с ростовым гипофизарным гормоном. У крысеных, тиреоидектомированных вскоре после рождения, скелет развивается не больше, чем до состояния, свойственного 15-дневному нормальному крысену. Гипофизарный гормон у таких животных на формирование скелета не влияет. Сперматогенный эпителий, развитие которого останавливается после тиреоидектомии, не реагирует ни на введение ростового гипофизарного гормона, ни на гипофизарную трансплантацию. Интерстициальная тестикулярная ткань тоже не реагирует на введение гипофизарного ростового гормона. Но трансплантацией гипофиза удается немного вывести ее из атрофического состояния.

Dystrophia adiposo-genitalis. Первые описания гипофизарной недостаточности, выражающейся главным образом ожирением и атрофией половых желез и всей половой системы, сделаны Бабинским, Anderson'ом, Schuster'ом, Withoff'ом, Fröhlich'ом. Ожирение, быстро прогрессирующее после начала заболевания, достигает иногда просто чудовищного размера. Жир в большом количестве откладывается на всем теле, преимущественно на тазовом поясе и на животе. Лицо стано-

вится круглым от жира. У женщин много жира откладывается на груди, причем железистая паренхима груди атрофируется. Жир накапливается и между внутренностями. Launois и Cléret описали больную, вес которой в течение 9 лет после начала заболевания (от 20- до 29-летнего возраста) увеличился с 50 кг до 117 кг. Medalung видел пятилетнюю девочку, весившую 42 кг. Нарушение половой функции, всегда наблюдающееся при этом заболевании, несколько варьирует в зависимости от возраста, в котором началось заболевание. Если заболевание началось до половой зрелости, вторичные половые признаки не развиваются. Почти с самого начала заболевания такие больные — мужчины и женщины — становятся стерильными. Механизм ожирения при адипозо-генитальной дистрофии трудно объяснить. Правда, больным свойственна увеличенная толерантность к сахару, что является выражением особой жадности тканей в перерабатывании сахара в жир. После сахарной нагрузки концентрация сахара в крови увеличивается незначительно. Хорошо выражена постгипергликемическая алиментарная гипогликемия, особенно в условиях повторных сахарных нагрузок. Спонтанную гипогликемию адипозо-генитальных дистрофиков трудно выровнять диетическими мерами. Cushing наблюдал больного, который съедал по 450 г левулезы без гликозурии и без особенно высокой гипергликемии. У некоторых таких больных основной обмен оказывается пониженным. Но уменьшение это невелико (-20%), во всяком случае недостаточно, чтобы объяснить ожирение больного. В ряде случаев такого уменьшения совсем нет (Plaut). Специфическая динамическая реакция, т. е. усиление газообмена от энтерального введения белка или продуктов белкового распада у больных недостаточностью гипофиза иногда оказывается уменьшенной по сравнению с нормой. Иногда повышения газообмена после белковой нагрузки совсем не бывает. Но в большинстве случаев специфическая динамическая реакция остается нормальной. Например, Siedz и Fietze из 30 гипопитуитарных больных угнетение специфической динамической реакции видел только у 10. У 8 человек, больных гипофизарной недостаточностью с бесспорным диагнозом, и у 7 больных с предполагаемой гипофизарной недостаточностью специфическая динамическая реакция на введение глицина была не меньшей, чем у здоровых людей. Таким образом, общим положительным балансом эту форму ожирения объяснить нельзя, как, впрочем, и ряд других форм ожирения. Развитие заболевания определяется характером основного процесса в гипофизе. Если гипофиз поражен опухолью, то судьба больного определяется характером этой опухоли — ее злокачественностью, тенденцией к разрушению гипофиза, к прорастанию серого

бугра и межуточного мозга, к повышению внутричерепного давления. Если гипофиз поражен воспалением, судьба больного определяется характером этого воспаления, его обратимостью, его разрушительным влиянием, его доступностью лечению.

Некоторые клиницисты гипофизарное происхождение приписывают синдрому Lawrence-Biedl'я—семейному заболеванию, выражающемуся, помимо ожирения и атрофии половых желез, пигментным ретинитом, умственной отсталостью, некоторыми врожденными уродствами развития, вроде полидактилии.

Гипофизарное ожирение отличается от адипозо-генитальной дистрофии отсутствием поражения половых желез. Некоторые клиницисты объясняют временной недостаточностью гипофиза случаи ожирения или просто избыточного прироста веса, наблюдаемого нередко после острых инфекционных заболеваний, как брюшной тиф, крупозная пневмония, скарлатина, летаргический энцефалит (Massalongo, Piazza, Babonnrix, Paisseau). Значительное ожирение сопровождает иногда сифилитическое поражение гипофиза.

Многие заболевания гипофиза, особенно заболевания, связанные с гипофункцией, иногда связанные с дисфункцией его, сопровождаются атрофическими изменениями мышечной системы. Мышечная атрофия с потерей мышечных силы и возбудимости, с развитием астении—постоянный спутник кахексии Simmonds'a. Мышечная система поражается и при адипозо-генитальной дистрофии. Мышечные пучки становятся неравномерными. Местами они перерождаются коллагенно. Самые волокна утолщаются, как бы набухают. Поперечная начерченность местами становится едва заметной, местами исчезает. Но продольная исчерченность сохраняется. Число ядер увеличивается. Местами среди дегенерирующих мышечных пучков обнаруживается лейкоцитарная инфильтрация. Среди массы атрофированных и дегенерирующих волокон попадаются отдельные волокна или пучки волокон гипертрофированных. Дегенеративное и атрофическое состояние скелетных мышц сопровождает несахарный диабет (Richet, Maranon, Pergolas, Gras). Очень часто атрофическое и дегенеративное состояние мышц сопровождает такие формы гипофизарной дисфункции, как болезнь Cushing'a, акромегалия. Так, Langeron наблюдал параплегию типа Aran-Duchenne'a при гипофизарной базофилии. Philibert и Grelautt описали мышечную атрофию, начавшуюся с рук, потом перешедшую на ноги, потом на корпус при болезни Cushing'a. Известны амиотрофические формы акромегалии. Еще Marie описывал подобные случаи под названием „сирингомиелии в форме атрофии“. Richet и Maranon наблюдали акромегалию с синдромом Aran-Duchenne'a.

Влияние гипофиза

Недостаточность гипофиза экспериментальная и клиническая характеризуется: 1) нарушением обмена веществ, 2) нарушением ростовых процессов и 3) нарушением двигательных реакций. Физиологическое влияние гипофиза заключается в действии его на обмен веществ, на ростовые процессы и на некоторые двигательные реакции.

Влияние гипофиза на обмен веществ. Водный обмен. Гипофизэктомия, особенно гипофизэктомия, связанная с повреждением центров основания мозга, вызывает, как об этом было упомянуто раньше, полиурию. Это дает основание предположить образование в гипофизе гормона, препятствующего выделению воды, т. е. способствующего ретенции воды и влияющего, возможно, при участии нервной системы. Из нервной доли гипофиза можно получить экстракт, обладающий антидиуретическим свойством. После введения такого экстракта вес лягушки увеличивается за счет увеличения содержания воды в теле (Brunn, Frommherz, Jungmann, Benhardt, Novelli.). От скармливания высушенного гипофиза вес жабы *bufo arenarum*, сидящей в воде, увеличивается на 16,6—17,7%, вес *leptodactylis ocellatus*—на 24—28% (Novelli). Вес *rana temporaria* увеличивается от введения питулобина А и питулобина В (Rey). Особенно заметно это увеличение веса у лягушки, сидящей в воде. Повидимому, помимо ограничения диуреза, гипофизарный гормон способствует и усиленному всасыванию воды кожей лягушки (Brunn, Rey). Антидиуретический эффект проявляется и на теплокровных. Ретенция воды может дойти до такой степени, что организм впадает в состояние водного отравления (Rauwntree) с отеком, астенией, судорогами, рвотой, саливацией, диарреей, атаксией. Если у такого животного не вывести из организма избытка воды применением тканевых антидиуретических средств или если ему продолжать вводить нейрогипофизарный гормон, наступает кома, часто смертельная. На фоне полиурии влияние антидиуретического гормона выражено сильнее, чем при спокойном водном обмене. Так, гормон действует сильнее после водной нагрузки, у животного полиуричного вследствие удаления гипофиза, у больного несахарным диабетом. Ограничение диуреза при полиурии сопровождается повышением удельного веса мочи. Таким образом, ограничение мочеотделения касается только выделения воды. Плотные же компоненты мочи не задерживаются в организме, но выделяются в более концентрированном виде.

Вода, задержанная в организме под влиянием гипофизарного гормона, остается отчасти в крови. Однако, разжижение крови даже на высоте антидиуретической реакции незначительно,

как показало испытание крови гематокритом. Увеличивается содержание воды в мышцах (Biasotti, Gilgon, Streggerda). Физиологическая гипергормонизация наступает в конце беременности и в первое время после родов. Беременные и рожающие склонны к задержке воды в организме. Вода, выпитая в избытке, выделяется беременными медленнее, чем небеременными. Прирост веса, вызванный введением воды, по мере выделения воды выравнивается. У небеременных женщин и у женщин в первую половину беременности эти кривые выравнивания веса тела одинаковы. Во вторую половину беременности и в первое время после родов выравнивание запаздывает (Lévy-Solal, Coen, Lauret).

Стимуляция гипофизарной секреции получается от введения иохимбина. Так, иохимбин усиливает влияние гипофиза на яичник в виде усиления в нем лютеинизации (Fugo, Gross). Иохимбин, способствуя выбрасыванию гипофизом меланофорного гормона, вызывает значительную экспансию меланофоров у лягушки. У гипофизэктомированной лягушки от введения иохимбина изменения окраски нет (Shen). Иохимбин и его изомер коринантин задерживают выделение воды после водной нагрузки собаки (Zunz, Веселовский). Это торможение диуреза зависит от усиленного выбрасывания под влиянием иохимбина нейрогипофизарного антидиуретического гормона. У гипофизэктомированной собаки такой реакции на введение иохимбина нет (Fugo). Усиление выделения антидиуретического гормона вызывается некоторыми нервными раздражителями. Так, у собаки диурез ограничивается от применения холина (Pickford, Molitore, Dick). Эта реакция определяется облегчением передачи импульсов с hypothalamus'a на гипофиз (Pickford). У всех позвоночных nuclei supraoptici и ядра серого бугра связаны с нейрогипофизом (Ingram, Fisher, Ranson). Эти нервные пути были признаны секреторными нервами для образования и выделения антидиуретического гормона. Roussy и Mosinger признали даже весь механизм выделения антидиуретического гормона рефлекторным. Начало рефлекторной дуги—сетчатка. Рефлекс возникает вследствие светового раздражения глаза.

От повторного введения большого количества нейрогипофизарного антидиуретического препарата у животных иногда развивается тяжелая анемия гемолитического типа, т. е. анемия, при которой число эритроцитов уменьшается в большей степени, чем концентрация гемоглобина (MacFarlan, MacThei). Gilman и Goodman такую анемию объясняли ретенцией воды, разжижением крови и осмотическим гемолизом. Однако, разжижение крови не настолько велико, чтобы оно могло вызвать осмотический гемолиз. Гемоглобинурии, которая

должна была бы быть в случае внутрисосудистого гемолиза, у гипергормонизированных животных нет. Анемия развивается и при лишении животного питья и при ограничении питья (Dodds, Liu, Noble). Поэтому анемия, развивающаяся под влиянием избытка нейрогипофизарного гормона, вряд ли связана с нарушением водного обмена.

Ограничение диуреза может зависеть от влияния на почку и от внепочечных изменений в организме. Некоторые данные говорят о роли экстраренальных факторов в генезе олигурии, наступающей под влиянием гипофизарного гормона. Тканевые диуретические, как сахар, мочевины, гипертонические солевые растворы, подавляют антидиуретическое влияние гипофиза. Это делает вероятным предположение об экстраренальном влиянии в виде усиления пропитывания тканей водой. Правда, питуитрин, влияющий антидиуретически, вызывает спазм сосудов почки. Но реакция эта слишком коротка, чтобы ею можно было объяснить ограничение диуреза. Сосудорасширяющие соединения, как амилнитрит, нитроглицерин, азотистокислый натрий, и соединения, элективно расширяющие почечные сосуды, как кофеин, антидиуретического влияния нейрогипофиза не выключают (Molitor, Pick). Под влиянием гипофизина количество лимфы уменьшается и концентрация ее возрастает (Meyer, Meyer-Bisch). У нефректомированных животных общее количество воды в организме увеличивается, по сравнению с нефректомированными животными, которым не вводился питуитрин, т. е. под влиянием питуитрина вода задерживается еще какими-то способами, помимо ограничения мочеотделения. Таким образом, в ограничении диуреза играют роль внепочечные факторы.

Если животному во время ограничения мочеотделения, вызванного гипофизарными препаратами питуитрином и β -гипофамином, дать выпить некоторое количество воды, то по прошествии некоторого времени избытка воды не остается ни в кишечнике, ни в крови. Если вода при этом не выделяется, то она, вероятно, фиксируется тканями. Усиленный переход воды в ткани может быть первичным и зависеть от увеличения проницаемости капиллярной стенки, или вторичным и зависеть от уменьшения выделительной способности почки. Капиллярная проницаемость под влиянием антидиуретических нейрогипофизарных препаратов не увеличивается. Наоборот, питуитрин препятствует образованию воспалительного отека (Saxl, Danath). Против повышения проницаемости капиллярной стенки говорит и большая гидремия, наступающая после ввешного введения солевого раствора с питуитрином, по сравнению с гидремией после введения солевого раствора без питуитрина. Под влиянием питуитрина физиологический

раствор из кожи и раствор краски из подкожной клетчатки всасываются медленнее, чем в контрольном опыте (Danath, Kiss, Vermer). На основании этих данных, Paulson отрицает влияние гипофиза на обмен воды между кровью и тканями и объясняет антидиуретическую реакцию усилением обратного всасывания в почечных канальцах. Однако, для такого объяснения необходимо исключить значение притяжения воды тканями, т. е. влияние гипофиза на тканевую гидрофилию, что автором сделано не было. Определение сухого остатка в тканях в разгар антидиуретической реакции показало, что задержанная вода концентрируется преимущественно в печени и в мышцах. Из препаратов нервной доли гипофиза окситоцин способствует такой ретенции в большей степени, чем вазопрессин (Heller). Однако, другие экспериментальные данные указывают как раз на понижение способности тканей к фиксации воды под влиянием гипофиза. При ввнном введении нормальным собакам Рингеровского раствора в количестве 15—22 см³ на 1 кг веса тела за час 22,3% воды выделяются почками; 25,7% остаются в крови, 52% в течение опыта переходят в ткани. При введении солевого раствора с питуитрином выделяются почками 23,1%, остаются в крови 56,4% и только 20,5% воды фиксируются тканями (Lee, Jacobson). Правда, в описанной постановке антидиуретической реакции не было (выделение 22% введенной воды в контроле и 23% в опыте). Но уменьшение фиксации воды тканями из этих числовых данных ясно.

Изолированная мышца под влиянием нейрогипофизарного препарата питессина не меняется в весе. Но целая лягушка после введения ей питессина тяжелеет на 14—15%. *Musculus gastrocnemius*, взятый от такой лягушки, оказывается тяжелее взятого от контрольной лягушки. Stradgerda объясняет эту задержку воды не изменением гидрофилии тканей и не подавлением секреторной деятельности почки, но уменьшением проницаемости кожи лягушки для воды.

Роль почки в задержке выделения воды может быть двойной: задержка фильтрации клубочками свободной воды из крови, омывающей почку, и ускорение обратного всасывания канальцевым эпителием. Кровь из вышоте антидиуретической реакции содержит воды несколько больше, что должно было бы способствовать усилению диуреза, если бы выделительная способность почки была сохранена полностью и если бы эта избыточная вода была свободна, т. е. не связана коллоидами крови. Выделительная способность почки во время антидиуретической реакции, повидимому, не страдает. Продукты обмена выделяются без задержки, только в более концентрированном растворе. Выделение введенного живот-

ному сульфонфталеина и инулина тоже не задерживается. Скорее этот избыток воды, который находится в крови на высоте антидиуретической реакции, связан, несвободен и поэтому недоступен выделению почкой. В пользу такого предположения говорит и преимущественное накопление воды не кровью, но тканями, где коллоидальное связывание воды более крепко.

Многие гипофизарные экстракты обладают прессорным свойством. Если бы сосуды почки были сильно сокращены под влиянием этого прессорного агента, диурез мог бы быть ограниченным, благодаря уменьшению количества протекающей через почку крови. Однако, сосудистый спазм после введения гипофизарного гормона не достигает степени, которая могла бы ограничить диурез. Повышение же артериального давления до некоторого оптимального уровня, наоборот, способствует диурезу. Таким образом, прессорное свойство нейрогипофизарного экстракта не может быть причиной ограничения диуреза.

Второй возможный механизм ограничения диуреза — ускорение обратного всасывания воды почечным канальцевым эпителием. Опыт с изолированной почкой говорит в пользу влияния гипофиза на секреторный эпителий. Прибавление питуитрина к крови, питающей изолированную почку, уменьшает количество мочи, наряду с усилением выделения хлоридов (Starling, Verney). Питуитрин ограничивает выделение воды изолированной лягушиной почкой на 3—4 часа. Под влиянием нейрогипофизарного экстракта почка лягушки значительно медленнее выводит не только воду, но и трипановую синьку (Jangl).

Тесная анатомическая связь гипофиза с нервной системой, возможность нервной регуляции гипофизарной секреции, упомянутая возможность рефлекторного механизма образования и выделения гипофизарного гормона, возможность нейрокринной секреции гипофиза послужили причиной исследования роли нервной системы не только в образовании гормона, но и в механизме влияния его. Полученные данные настолько путаны, что они не только не позволяют сделать определенного вывода, но и не поддаются определенной систематизации. Вот несколько примеров этих противоречивых данных. Boyd и Joung (1940), описав рефлекторный механизм образования и выделения нейрогипофизарного гормона, ограничение диуреза от нервных раздражений, т. е. нервное усиление гипофизарной секреции, описали свои результаты так. Раздражение светом глаза лягушки вызывает потерю веса тела. Так же действуют малые дозы питуитрина. Но быстрая потеря веса есть результат выделения воды. Где же антидиуре-

тическое влияние гипофиза? Согласно этим авторам, рефлекс на освещение нет после выкалывания у лягушки глаз, после разрушения в межуточном мозге определенных участков, как нет этого рефлекса у животных в наркозе. Дальше оказалось, что не только для образования гормона, но и для реакции на него необходимо какое-то определенное состояние нервной системы. Так, антидиуретическое влияние превращается в диуретическое у животного в наркозе (Labbé, Virole). Антидиуретическое влияние гипофиза почему-то становится невозможным у спящего человека (Houssay, Labbé). Наконец, Ициксон, разбирая вопрос о „механизме диуреза при некоторых физиологических и патологических состояниях“, пришел к выводу, что „изменение диуреза, обусловленное аффектами в гипнотическом состоянии, совершенно идентично характеру диуреза, вызванного инъекцией питуитрина. С момента внушения аффекта до наступления изменений в диурезе имеется определенный латентный период, зависящий, повидимому, от времени, необходимого для вступления в действие антидиуретического инкреторного аппарата. Возбуждение инкреторного аппарата идет, повидимому, по нервным путям: кора—межуточный мозг—гипофиз. В основе механизма антидиуреза, можно полагать, лежит нейрогуморальная регуляция функции почек, осуществляемая путем усиления продукции инкрета мозгового придатка под влиянием возбуждения центральной нервной системы“.

Солевой обмен. Гипофиз вырабатывает гормон, способствующий росту и ускоряющий рост молодого организма. Ускорение формирования и роста скелета обуславливает положительный баланс кальция. Баланс кальция, всегда положительный в растущем организме, становится еще более положительным под влиянием гипофизарного гормона. Содержание кальция в крови от введения гипофизарного гормона не меняется (Carnavó). Но иногда усиленная фиксация кальция костями обуславливает некоторое понижение кальцемии, наступающее от введения прегипофизарных препаратов (Hogben, Charles). С другой стороны, прегипофизарный гормон стимулирует внутрисекреторную активность паращитовидной железы, что препятствует гипокальцемии.

Прегипофизарный гормон стимулирует к усиленной секреции и щитовидную железу. Благодаря усиленному поступлению в кровь тиреоидного гормона, содержание в крови иода несколько увеличивается (Zunz, La Barre).

Гипофизарный гормон, способствующий ретенции воды в организме, способствует и незначительной ретенции хлористого натрия. Но прямого, непосредственного отношения к минеральному обмену, подобного, например, отношению щито-

видной железы к обмену иода или паращитовидной железы к обмену кальция, гипофиз не имеет.

Дыхательный обмен. Газообмен под влиянием гипофиза усиливается. Усиление это, по всей вероятности, связано с ростовым влиянием гипофиза. Помимо непосредственного действия на тканевый обмен, весьма вероятно и влияние гипофиза через посредство щитовидной железы, которая под действием гипофизарного гормона приходит в состояние гипертрофии и усиленной секреции. Некоторые исследователи считают, что гипофизарная стимуляция основного обмена обязана исключительно стимуляции щитовидной железы, как некоторые исследователи, как было упомянуто раньше, понижение газообмена в отсутствии гипофиза объясняют исключительно угнетением функции и атрофическим состоянием щитовидной железы. У жабы *Bufo arenarum* щитовидная железа не имеет значения для дыхательного обмена: нормальная и тиреоидэктомированная жаба дышит одинаково. Соответственно этому и имплантация гипофиза у нормальной и у тиреоидэктомированной *Bufo arenarum* не оживляет газообмена (Artundo, Solari). У собаки ростовый гипофизарный препарат Evans'a усиливает газообмен. Но это усиление сопровождается некоторыми признаками гипертиреозидизма: ускорением пульса и дыхания, усилением легочной вентиляции, некоторой гипертермией и склонностью к перегреванию. У собаки тиреоидэктомированной повышения газообмена гипофизарными препаратами вызвать не удастся (Zagic). Однако, стимулирующее обмен веществ влияние гипофиза не ограничивается одним влиянием на щитовидную железу. Это влияние имеет значение. Но оно не исчерпывает всего влияния гипофиза. У тиреоидэктомированных животных в состоянии старого гипотиреозидизма вообще трудно вызвать усиление окисления всеми способами, кроме тиреоидного гормона. Так, у них слабо усиливается или совсем не усиливается газообмен от введения пирогенных соединений, адреналина, чужеродного белка, вакцины. У таких животных обмен почти не усиливается при бактериальном заражении. Только недостающий ему тиреоидный гормон вызывает у тиреоидэктомированного животного настоящую реакцию усиления обмена. Реактивность к гипофизарному гормону у них подавлена, наряду с угнетением общей реактивности. Но в случае недавней тиреоидэктомии, несмотря на отсутствие щитовидной железы, т. е. несмотря на выключение возможности тиреотропного действия, газообмен от введения гипофизарного гормона усиливается. Так, ростовый гормон, полученный из бычьего гипофиза, повышает основной обмен у тирео-паратиреоидэктомированных собак (Gaebler). Гипофизарный экстракт повы-

шает обмен у собак нормальных, тиреоидектомированных, гипофизо-тиреоидектомированных (Houssay, Artundo). Но, вопреки собственным же данным о влиянии гипофиза на тиреоидектомированных животных, эти авторы почему-то продолжают настаивать на обменном влиянии гипофиза, как на влиянии, осуществляемом только через посредство щитовидной железы. У тиреоидектомированного голубя газообмен усиливается от гипофизарного пролактина (Riddle). Сама быстрота газообменной реакции, уже отчетливо выраженной через 2 часа после введения гипофизарного препарата, говорит скорее в пользу непосредственной реакции на дышащие клетки, чем в пользу влияния, связанного с гиперплазией и гиперфункцией щитовидной железы. Collip признал существование самостоятельного „специфического метаболического гипофизарного принципа“, который: 1) усиливает газообмен у животного с понижением дыхательного коэффициента, 2) отличается от тиреотропного гормона большей устойчивостью, 3) не вызывает рефрактерности к себе при повторном применении, 4) действует в отсутствие щитовидной железы, 5) не вызывает у свинки гипертрофии щитовидной железы. Вряд ли можно согласиться с Collip'ом в признании специфического метаболического гипофизарного принципа (см. дальше). Но совершенно правильно в его данных признание непосредственного влияния гипофизарного гормона на дыхание без участия щитовидной железы. Такое признание отнюдь не исключает значения щитовидной железы в газообменной реакции на гипофиз. Но оно не позволяет ограничить этого влияния только вмешательством щитовидной железы.

Газообмен значительно усиливается от интракраниального введения гипофизарных метаболитов. Реакция держится несколько дней и по интенсивности превосходит даже стимуляцию обмена, вызванную введением в желудочки мозга тироксина (Беркович).

Активное для газообмена вещество из регипофиза переходит в подкисленную соляной кислотой воду и осаждается из этого экстракта стеариновокислым натрием. Такой экстракт очень быстро и сильно увеличивает газообмен у крысы. В тех условиях, где контрольные нормальные крысы за час выделяют в среднем 375 мг углекислого газа на 1 кг веса тела, животные после трехкратного введения гипофизарного экстракта выделяют уже 693 мг углекислого газа, т. е. газообмен усиливается на 85%. Через 5 дней после прекращения введения гипофизарного гормона крыса выделяет в среднем 893 мг углекислого газа, т. е. газообмен усиливается на 122%. Через 10 дней после прекращения введения гормона выделение углекислого газа достигает в среднем 890 мг за час на 1 кг, т. е.

газообмен усиливается на 137⁰ , по сравнению с газообменом той же крысы до введения гипофизарного препарата (Медведева).

Углеводный обмен. Влияние гипофиза на гликемию разно. Разница зависит от условий применения гормональных препаратов и от качества этих препаратов. Гипофизарный гормон не получен в чистом виде. Поэтому экспериментатору приходится иметь дело с экстрактами и с препаратами, содержащими, кроме гормона, много примесей, балластных соединений, среди которых легко могут оказаться соединения, небезразличные для гликемии. Кроме того, сам гормональный препарат может быть и свободным гормоном и гормоном в связанном состоянии, возможно, ограничивающем его активность, и в состоянии более или менее измененном, полуразрушенном. С разными гипофизарными препаратами отдельные исследователи получали все возможные варианты реакции со стороны гликемии: 1) отсутствие изменения гликемии; 2) уменьшение содержания сахара в крови; 3) увеличение концентрации сахара в крови.

Прегипофизарный препарат, полученный путем извлечения подкисленной водой с дальнейшим осаждением стеариновокислым натрием, столь активный для газообмена, по отношению к гликемии оказался совершенно индифферентным. Гликемическая кривая, полученная от 10 кроликов после введения им гипофизарного экстракта при взятии крови с получасовыми интервалами, имеет такой вид: средняя гликемия до введения экстракта—107 мг⁰/о, после введения—109, 119, 103, 111, 110, 113, 119, 117 мг⁰/о, т. е. эта „кривая“ представляет собой почти прямую линию (Медведева). У здорового человека гипофизарный экстракт не меняет гликемии, как он не меняет и хромового индекса (Polonovsky, Waremburg, Driessens). Marten и Hinsberg нашли у человека гликемическую реакцию на гипофизарный гормон нехарактерной и непостоянной.

Гипофиз с его общим ростовым влиянием действует на многие органы. В число органов, подчиненных его влиянию, входят и поджелудочная железа с ее инсулярным аппаратом (см. дальше). Такое влияние объясняет гипогликемическую реакцию на введение некоторых гипофизарных препаратов. Опыт с сосудистым панкреато-яремным анастомозом, т. е. отведением крови, оттекающей от поджелудочной железы одного животного, в яремные вены другого животного показал, что под влиянием гипофизарных препаратов, панкреатическая кровь обогащается инсулином (Zunz, La Barre). Может показаться странным, что недостаточность гипофиза и введение действующего вещества одинаково вызывают гипогликемию. Однако, механизм этих двух гипогликемий совершенно различен. Гипогликемическая реакция на введение гипофизарного гормона у свинки связана со стимуляцией внутренней

секреции поджелудочной железы и с общим ускорением углеводного обмена (Hörsters).

Однако, помимо влияния на поджелудочную железу, влияние гипофизарного гормона распространяется и на другие органы с их углеводным обменом, что значительно осложняет гликемическую реакцию на введение гипофизарных препаратов. Очень часто гипофизарные препараты вызывают **гипергликемию**. Иногда эта гипергликемия является результатом побочного действия препарата, результатом неспецифического влияния его примесей. Но в ряде случаев содержание сахара в крови увеличивается именно под влиянием гипофизарного гормона. Гипергликемизирующее влияние свойственно нейро-гипофизарным препаратам (Simon). Эти препараты ликвидируют инсулиновую гипогликемию. Merten и Kinsberg повторным введением прегипофизарных препаратов доводили гликемию до 500 мг%. Однако, вскоре реакция прекращалась, несмотря на продолжающееся введение гормона. В гипергликемическом периоде увеличивается в одинаковой мере концентрация и свободного и связанного сахара крови. Дальше содержание свободного сахара возвращается к исходному уровню или даже спускается ниже его, как это бывает часто после гипергликемии и другого происхождения. Содержание связанного сахара держится увеличенным несколько дольше.

Гипергликемическая реакция наступает от введения гипофизарного препарата, активного для щитовидной железы. Но эта реакция сохраняется и у тиреоидэктомированных животных, т. е. она не связана со стимулирующим влиянием на щитовидную железу. После повторного введения гормона гипергликемическая реакция ослабевает, потом прекращается (Silberstein, Gottdenker). Временный характер гипергликемической реакции позволяет предположить влияние на печень с ее гликогенным запасом. Гипергликемическая реакция прекращается после ликвидации печеночного запаса, подобно тому, как прекращается на короткое время гипергликемическая реакция на адреналин при повторном его введении. В пользу такого механизма говорят данные об исчезновении гипергликемической реакции на глюкозурической реакции на прегипофизарные препараты при голодании (Loubatière). Гипергликемическая реакция на прегипофизарный гормон ослабевает в условиях блокады симпатической нервной системы (Lucas). Повидимому, при этом имеет значение состояние периферической нервной системы, так как экстирпация больших полушарий, стриарного тела, зрительного бугра гипергликемической реакции на префизон не препятствует (Högler, Zall). Прегипофизарный экстракт не только вызывает гипергликемию, но и усиливает гипергликемическую реакцию на адреналин и на морфин (Houssay, Di Benetto).

Потребление сахара тканями после интракраниального введения прегипофизарных препаратов возрастает. Органы начинают захватывать больше сахара из притекающей крови и отдавать в оттекающую кровь больше молочной и пириновинной кислот. Экзогенный сахар в этих условиях подвергается быстрой утилизации. Поэтому гипергликемия после сахарной нагрузки у животного, в мозговые желудочки которого были введены гипофизарные метаболиты, оказывается сглаженной, по сравнению с гипергликемической реакцией у контрольного животного. Иногда гипергликемии совсем не бывает или даже бывает гипогликемия (Беркович).

Содержание гликогена в печени уменьшается от введения гипергликемизирующего ультрафильтрата водного гипофизарного экстракта. Препараты, индифферентные по отношению к гликемии, незначительно влияют и на гликоген печени (Медведева). Наоборот, препараты гипергликемизирующие вызывают уменьшение содержания гликогена в печени — таков механизм гипофизарной гипергликемии. Если в печени гликогена нет или очень мало, гипергликемическая реакция не наступает. Но так как обмен периферических тканей усилен, организм, за отсутствием печеночного запаса, мобилизует мышечное гликогенное депо. Мышечный гликоген, в противоположность печеночному, мобилизуемому в виде глюкозы, мобилизуется в виде молочной кислоты. Таким образом, в отсутствии печеночного гликогенного резерва гипергликемии не бывает, но бывает гиперлактацидемия за счет мышечного гликогена (Lücke, Kröger).

При голодании у гипопизектомированного животного гликогенный печеночный резерв тратится быстрее, чем у нормального голодающего животного. Дыхательный коэффициент у гипопизектомированных животных при голодании увеличивается больше, чем у нормальных голодающих животных. Введением прегипофизарного экстракта удается сравнить сроки траты гликогена у голодающих гипопизектомированных и нормальных животных. Дыхательный коэффициент после введения прегипофизарного препарата тоже сравнивается с дыхательным коэффициентом нормальной голодающей крысы (Fisher, Russel, Cori). Гипофизарный экстракт выравнивает и некоторые другие нарушения углеводного обмена, вызванные гипопизектомией. Так, возвращаются к норме содержание сахара в крови и гликогена в печени, реакции на адреналин, инсулин и морфин. Несмотря на это, автор этих данных, Binet, в той же самой работе приписывает гипопизу диабетогенность. Разве можно считать диабетогенным влияние, способствующее депонированию гликогена в печени?

После всасывания сахара из кишечника, т. е. в разгар

ассимиляции сахара в сыворотке появляется способность усиливать, несмотря на алиментарную гипергликемию, расщепление гликогена печени. Этого свойства сыворотка не проявляет у человека натощак или после жирной и белковой пищи. У гипофизэктомированного животного такого свойства сыворотка не проявляет ни натощак, ни после углеводной нагрузки. Поэтому Anselmino и Hoffmann приписали веществу, усиливающему расщепление гликогена в печени и появляющемуся под влиянием всасывающегося из кишечника сахара, гипофизарное происхождение.

Подобно тому, как гипофизарный гормон не только сам вызывает гипергликемию, но и усиливает гипергликемическую реакцию на адреналин, гипофизарный гормон не только сам вызывает расходование печеночного гликогена, но и усиливает расходование его, вызываемое адреналином. Kérinov даже считает участие гипофизарного гормона необходимым для адреналиновой мобилизации печеночного гликогена.

Печень, бедная гликогеном, наоборот, под влиянием гипофизарного гормона увеличивает гликогенный запас. Это влияние, выражающееся накоплением печеночного гликогена, сохраняется и после экстирпации поджелудочной и щитовидной желез, после выжигания мозгового вещества надпочечника, после перерезки чревных нервов. Merten, описавший это накопление гликогена под влиянием гипофизарного гормона, почему-то все-таки называет этот гормон диабетогенным, несмотря на такое совсем не диабетическое действие, как способствование накоплению печеночного гликогена. Хорошо известно, что диабетическая печень очень быстро совершенно теряет гликогенный запас. Зачем же называть накопление гликогена печенью диабетической реакцией? Гипофизарными препаратами удается восстановить печеночный гликогенный запас у гипофизэктомированных и депанкреатизированных животных. Magistris и Chianca наблюдали увеличение содержания гликогена в печени под влиянием гипофизарного препарата, вызывающего кетонемию. Общее содержание гликогена во всем теле животного под влиянием гипофизарного гормона увеличивается (Neufeld, Stewart, Scoggan).

На основании приведенных данных получается отчетливое представление о значении гипофиза как железы, ускоряющей углеводный обмен в его отдельных фазах—в фазах синтеза и расщепления гликогена, усвоения сахара периферическими тканями, окисления сахара. Это влияние осуществляется, благодаря стимулирующему действию и непосредственно на органы, утилизирующие и синтезирующие сахар, и на островко-гормонально регулирующие углеводный обмен,—на островковую часть поджелудочной железы, на интерреналовую ткань,

на мозговое вещество надпочечника, на щитовидную железу. Вопрос о значении гипофиза для сахарного обмена был бы достаточно ясен, если бы дальше не началось нагромождение противоречивых, не всегда достаточно проверенных и не всегда достаточно достоверных фактов, не всегда достаточно аргументированной и продуманной трактовки этих фактов. На основании реакций на введение гипофизарных препаратов, реакций различных в зависимости от условий опыта и от фазы влияния, гипофизу в настоящее время приписывается образование по крайней мере четырех самостоятельных гормонов, регулирующих углеводный обмен, кроме массы других самостоятельных гормонов, тоже ему приписываемых (см. дальше): это — гормоны гликотропный, т. е. непосредственно влияющий на усвоение углеводов тканями; гликогенолитический, т. е. вызывающий расщепление печеночного гликогена; диабетогенный, или контраинсулярный, т. е. препятствующий физиологическому действию инсулина и, может быть, препятствующий образованию инсулина в поджелудочной железе; гормон панкреатропный, т. е. стимулирующий образование и выделение инсулина. Почему бы в эту плеяду не включить адренотропный гормон, стимулирующий функцию мозгового вещества надпочечника, кортикотропный гормон, стимулирующий функцию интерреналовой ткани, тиреотропный, стимулирующий функцию щитовидной железы? Такие гормоны тоже за гипофизом числятся.

Если гипофиз вырабатывает диабетогенный гормон, то постоянный избыток этого гормона должен приводить животное в состояние диабета. Здесь приходится оговориться, что нередко исследователи под названием диабета описывают просто гипергликемию, не давая себе труда проверить, имеются ли при этом другие особенности диабетического обмена, как усиленное расщепление белка, образование сахара из несакхарных компонентов, токсическое расщепление жира, дизоксидация, т. е. несовершенство окислительных процессов и постоянное и типичное для настоящего диабета преобладание анаэробного расщепления над процессами аэробного окисления. Houssay и Biasotti признают диабетогенность гипофиза на основании таких данных: 1) повторное введение нормальному животному гипофизарных экстрактов приводит их в диабетическое состояние; 2) у депанкреатизированных животных явления диабета агравироваются от введения гипофизарных препаратов; 3) гипофизэктомия депанкреатизированного животного смягчает у него явления диабета. Однако, по данным Evan'sa, Collip'a и Lang'a, гипофизарные препараты не оказывают диабетического влияния на нормальных собак. Но у собак депанкреатизированных эти экстракты „вызывают“

диабет. Однако, это „вызывание“ звучит несколько странно: почему гипофизарные препараты „вызывают“ диабет, который уже вызван исключением функции островковой ткани поджелудочной железы? Joung наблюдал длительную гипергликемию от введения гипофизарных препаратов у собаки. Попытка вызвать такой диабет у других видов животных не удалась. Мышь, крыса и свинка не поддались диабетогенному влиянию гипофиза. Однако, почему бы им не поддаться, если бы гипофизарный препарат действовал действительно контраинсулярно или антагонистически поджелудочной железе? Выключение функции панкреатических островков у всех животных вызывает диабет. Очевидно, что у мыши, крысы и свинки гипофизарный препарат не выключает функции поджелудочной железы и не препятствует действию инсулина. У кролика и у кошки от введения диабетогенного гипофизарного гормона в половине случаев наблюдается только кратковременная гликозурия. У второй половины животных гликозурии не наблюдается. У собак от длительного введения гипофизарного экстракта наблюдается гликозурия, однако, без избыточной потери азотных соединений, иногда даже с ретенцией азота. У некоторых собак гликозурия от одного введения гипофизарных экстрактов не наступает. Она начинается после парциальной депанкреатизации. Но значительной перегрузкой прегипофизарными препаратами можно привести островковую ткань поджелудочной железы в дегенеративное и атрофическое состояние. Тогда у собаки развивается диабет, но не гипофизарный, а обыкновенный, панкреатический. У кошки, как и у крысы, диабетические явления при введении гипофизарного экстракта возникают только после частичной депанкреатизации, т. е. диабет у кошки имеет характер не гиперпитуитаризма, но гипоинсулинизма. Интересно, что „гипофизарный“ диабет начинается с усиленного выбрасывания инсулина поджелудочной железой, т. е. с усиленной секреции, которая при дальнейшем чрезмерном раздражении переходит в состояние утомления и истощения.

Как уже было упомянуто, у крысы гипергликемия от гипофизарных препаратов появляется только после парциальной депанкреатизации. Однако, после парциальной депанкреатизации гипергликемия появляется и без введения гипофизарного препарата, так как депанкреатизация приводит животное в состояние обыкновенного, панкреатического диабета. У парциально депанкреатизированной кошки гликозурия усиливается от введения гипофизарного экстракта. Но если такую кошку держать на диете, бедной углеводами, т. е. если такую кошку заставить частично голодать, гликозурия исчезает и не появляется от введения гипофизарного препарата (Luckens,

Dohan). Гликозурия у частично депанкреатизированного животного, т. е. у животного с панкреатическим диабетом средней тяжести, исчезает при голодании, независимо от введения или невведения гипофизарного гормона. У некоторых из таких кошек после повторного введения гипофизарного препарата реакция на него прекращается. Полная депанкреатизация таких кошек, по свидетельству Luckens'a и Dohan'a, вызывает у них диабет. Однако, полная депанкреатизация всяких кошек вызывает диабет. Почему-то авторы называют этот диабет диабетом типа Houssay'я. У частично депанкреатизированных кошек, просуществовавших в условии введения им гипофизарного препарата в течение нескольких месяцев, в поджелудочной железе обнаруживается дегенерация клеток в островковой ткани. Иногда гидропическое перерождение сопровождается гиалинизацией, фиброзом, лимфатической инфильтрацией. Если таким кошкам давать инсулин и подобрать диету, направленную на сохранение островковой ткани, инсулярная ткань в островках начинает регенерировать, чему соответствует улучшение клинического состояния кошки. Если инсулинизация начинается поздно, эффекта она не дает, потому что за это время островковая ткань приходит в необратимо дегенеративное состояние. Таким образом, авторы описывают обыкновенный панкреатический диабет. Зачем же называть его „pituitary diabetes“? Так озаглавлена эта статья, опубликованная в 1942 году. Авторы справедливо замечают, что щитовидная железа не имеет значения для развития этой формы диабета и что наличие надпочечников необходимо для развития гипофизарного диабета. Наличие надпочечников необходимо, конечно, не только для развития гипофизарного диабета, но и для развития любого патологического состояния, потому что без надпочечников животное очень быстро погибает. Дальше в этой же работе читатель находит справедливое замечание, что инсулинизация парциально депанкреатизированного животного способствует не только ограничению гликозурии, но и репарации островковой ткани поджелудочной железы, что стойкая гипергликемия неблагоприятна для островковой ткани, что в случае отсутствия гипергликемии у частично депанкреатизированного животного инсулярная ткань оказывается в нормальном состоянии. Все эти данные относятся к панкреатическому, не к гипофизарному диабету. Единственно, что может иметь отношение к гипофизу в этих опытах,—агравация диабетических явлений от избыточного введения гипофизарного препарата. Однако, этот факт никак нельзя признать специфическим именно для гипофиза, потому что агравация диабетических явлений может наступить от любых неблагоприятных воздействий.

Houssay и Foglia описали торможение выделения инсулина при „гипофизарном диабете“. Однако, торможение выделения инсулина и общее атрофическое состояние поджелудочной железы постоянно описываются у гипофизэктомированных животных. Гипофиз с его общим ростовым влиянием способствует росту и инсулярной ткани, особенно в условии упадка ее вследствие гипофизэктомии. Можно ли допустить, чтобы одна и та же железа (гипофиз) вырабатывала бы для инсулярной ткани и стимулирующий и угнетающий ее рост гормон? Не правильнее ли было бы думать, что с гипофизарными препаратами в организм вводятся, помимо ростового гормона, балластные негормональные вещества, которые при длительном введении их в большом количестве могут оказывать токсическое влияние на многие ткани, в том числе и на инсулярную ткань поджелудочной железы?

Помимо повреждающего влияния на поджелудочную железу, диабетогенность гипофиза объясняют иногда его антагонизмом с инсулином, уже независимо от непосредственного влияния его на поджелудочную железу. Houssay и его сотрудники выделили из гипофиза какое-то высоко молекулярное соединение, вызывающее гипергликемию и действующее независимо от щитовидной железы и от надпочечника. Этот препарат был назван антиинсулярным гормоном. В 1932 г. Lucke под видом гипофизарного гормона описал какой-то новый препарат, полученный из гипофиза и, в противоположность гормону Houssay'я, действующий через посредство мозгового вещества надпочечника и через посредство симпатической нервной системы. Избытком этого гормона объясняется гипергликемия у больных акромегалией, недостатком — гипогликемия у больных гипофизарной карликовостью и кахексией Simmonds'a. Jansen и Grettan считают, что антиинсулиновое влияние гипофиза определяется влиянием его не на поджелудочную железу, не на мозговое вещество надпочечника и не на симпатическую нервную систему, но на кортикальную часть надпочечника. „Кортикотропный гормон“ гипофиза, стимулируя кортикальную часть надпочечника, согласно этой точке зрения, обуславливает усиленную выработку и выделение кортикального гормона, способствующего образованию сахара из несакхарных соединений и отложению его в виде печеночного гликогенного запаса. Странным образом эти авторы упустили из виду, что инсулин тоже способствует образованию гликогенного депо в печени, что именно в отсутствии инсулина печень теряет и гликогенный запас, и способность к депонированию гликогена. Почему же по отношению к депонированию гликогена кортикотропный и кортикальный гормоны считаются антиинсулиновыми? Понятно,

что у эпинефректомированного животного кортикотропный гормон не препятствует развитию инсулиновой гипогликемии. У такого животного и без инсулина и без кортикотропного гормона развивается гипогликемия, прогрессирующая до смерти.

В крови и моче людей, больных панкреатическим диабетом, Anselmino и Hoffmann находили увеличенное содержание гипофизарных гормонов углеводного и жирового обмена, что эти авторы объяснили участием гипофиза в развитии панкреатического диабета у человека. Однако, у депанкреатизированных животных, несмотря на развитие у них диабета, ни в крови, ни в моче этих гормонов не оказалось. Диабет ли у собаки не такой, как у человека, или гипофиз не такой, или авторы этих данных просто не заметили этого противоречия?

Если бы гипофизарный гормон действовал диабетогенно, он должен был бы увеличивать содержание продуктов сахарного распада в крови. Однако, гипофиз не вызывает увеличения остаточного хромового индекса ни при нормальном его уровне у людей с нормальным углеводным обменом, ни при повышенном его уровне у больных панкреатическим диабетом (Polonovsky, Warembourg, Driessens).

Несмотря на свою диабетогенность, ростовый гормон гипофиза (Joung объявил ростовый и диабетогенный гормоны идентичными) вызывает ретенцию азота, как и должно было ожидать от ростового гормона, но что совершенно не соответствует диабетогенному влиянию, так как диабет всегда характеризуется усиленным распадом азотных соединений и тенденцией к отрицательному балансу азота. У флоридзинированного животного „диабетогенный“ гипофизарный гормон ограничивает гликозурию и потерю азота. У тиреоидэктомизированных и депанкреатизированных собак диабетогенный гипофизарный гормон, несмотря на диабетогенность, способствует ретенции азота, что особенно выражено при одновременном введении „антагониста“ его — инсулина (Gaebler, Gabbraith).

Houssay и его сотрудники настаивают, что гипofизэктомия прекращает диабет, развившийся после депанкреатизации, что введение депанкреатизированным и гипofизэктомизированным животным гипофизарных препаратов или пересадка им гипофиза возобновляет развитие диабета. Действительно, гликозурия и гипергликемия после гипofизэктомии депанкреатизированного животного уменьшаются. Но не следует забывать, что гипергликемия и гликозурия не исчерпывают всех диабетических нарушений сахарного обмена, что как раз в самом тяжелом состоянии диабетического животного гипергликемия нередко понижается до нормального или почти до нормального уровня. Это понижение не есть следствие

улучшения сахарного обмена, но, наоборот, следствие угасания всех ферментативных процессов, в том числе и процесса образования сахара из несахарных соединений. Такое понижение диабетической гипергликемии, наблюдаемое нередко и в клинике, является предвестником близкой гибели диабетического животного и диабетического больного.

У животного депанкреатизированного и гипопизектомированного содержание гликогена в мышцах значительно меньше, чем у только депанкреатизированного, что, с точки зрения улучшения состояния диабетического животного после гипопизектомии, должно было бы внушить некоторое сомнение.

„Содержание гексозофосфата и молочной кислоты в мышцах животных, лишенных поджелудочной железы и гипопиза, держится на низких диабетических цифрах. Течение анаэробного распада углеводов при 15-минутной мышечной работе в мышцах животных лишенных поджелудочной железы и гипопиза, ничем не отличается от течения этого процесса в мышцах диабетического животного. После 15-минутной работы в мышцах животных, лишенных поджелудочной железы и гипопиза, как в мышцах животных, лишенных одной только поджелудочной железы, имеется диспропорция между распадом гликогена и образованием молочной кислоты, накопление в мышцах промежуточных углеводов и снижение стабилизации гексозофосфата. Все перечисленные данные получаются в равной мере и на мышцах *in situ* и на изолированных мышцах. На основании данных эксперимента, можно констатировать, что удаление гипопиза не возвращает к норме извращенного вследствие выпадения инсулина течения анаэробной фазы обмена углеводов в мышце. Гипопизектомия полностью не устраняет явлений диабета, а приводит к норме только часть имеющихся при этом нарушений обмена веществ. Данные настоящей работы подчеркивают еще раз важность инсулина в анаэробной фазе обмена углеводов в мышце“ (Яковлев).

Приведенные данные и противоречия в данных не только у отдельных исследователей, но и у одного исследователя делают диабетогенность гипопиза, его контраинсулиновое влияние, его антагонизм с островковой частью поджелудочной железы весьма сомнительными.

Значение гипопиза для жирового и липоидного обмена. Ожирение свойственно людям и животным с различными нарушениями функции гипопиза, особенно с гипофункцией его, особенно с вовлечением в болезненный процесс нервных центров. Замедленный основной обмен и заторможенную специфическую динамическую реакцию в ряде случаев удается усилить введением гипопизарных препаратов. Однако, такого

определенного усиления расщепления и окисления жира, какое наблюдается под влиянием тиреоидного гормона, гипофизарный гормон не вызывает. Подобное влияние его на нормальный организм незначительно и непостоянно. Но в случаях гипофизарного ожирения от некоторых гипофизарных препаратов часть избыточного жира расходуется. Некоторые исследователи вообще отрицают значение гипофиза в жировом обмене, считая так называемое гипофизарное ожирение заболеванием межуточного мозга (Atwell, Smith, Putman). Однако, известны случаи ожирения при базофильной аденоме такого маленького размера, что она не могла вызвать сколько-нибудь заметного сдавления мозга (Cushing, Rutishauser). Бывают случаи ожирения с поражением гипофиза и без всякого повреждения основания мозга (Marburg). В случаях конституционального ожирения в гипофизе число базофильных элементов нередко оказывается увеличенным (Kraus, Traube, Zeypen). Конечно, признание возможности гипофизарного ожирения совершенно не исключает возможности ожирения всякого другого происхождения, в том числе и ожирения нервного характера.

Гипофиз способствует накоплению жира в печени. Повторным введением экстракта передней доли гипофиза у крысы можно довести содержание жира до полуторного количества, по сравнению с содержанием его у контрольных крыс, живущих в аналогичных условиях (Anselmino, Hoffmann, Rohden). При интракраниальном введении гипофизарных препаратов реакция получается еще более выраженной. Реакция ослабевает или совершенно прекращается после разрушения серого бугра, после перерезки спинного мозга, после фармакологической блокады нервной системы. По данным Степуна, даже одной перерезки достаточно, чтобы прекратить накопление жира печенью под влиянием гипофизарных препаратов. Эти данные послужили поводом к предположению о влиянии гипофиза на жировой обмен в печени через посредство нервной системы (Raab). Тот же самый гипофизарный препарат, который способствует увеличению содержания жира в печени, способствует увеличению содержания жира в молоке коровы (Sykes).

Содержание жира в крови после гипопизектомии не меняется. Но под влиянием некоторых гипофизарных препаратов концентрация нейтрального жира и жирных кислот в крови уменьшается. Это свойство гипофизарных препаратов было приписано специальному гормону жирового обмена—липоитрину, отличному от других гормонов гипофиза. Алиментарная гиперлипемия у животных и у человека от липоитрина уменьшается. У людей, больных гиперпитуитарным ожирением, утренняя липемия несколько ниже, чем у здоровых.

После жирной еды содержание жира в крови увеличивается в меньшей степени и на более короткое время, чем у здоровых. Таким образом, влияние гипофиза на обмен жира заключается в способствовании быстрого образования жирового депо в печени и в подкожной клетчатке.

Однако, как и вся литература о гипофизе, литература о значении его для жирового обмена полна противоречий не только между отдельными исследователями, но и между отдельными высказываниями одного исследователя. Липотрин был признан специфическим гормоном, отличным от массы прочих гормонов, приписываемых гипофизу. Однако, несмотря на признание специфичности липотрина, действие липотринное, т. е. гиполипемизирующее, было обнаружено и у многих других препаратов не только прегипофиза, но и нейрогипофиза, у тех препаратов, которым тоже приписывается какая-нибудь специфичность, гормональная самостоятельность. Так, понижение содержания жира в крови наступает после введения нейрогипофизарных питуитрина, питугландола, питуизана (Raab). Гиполипемизирующее свойство проявляют и орофизин, водный экстракт передней доли (Magistris), и горпан (Nitzescu, Benetato), и префизон. Липотринный эффект получается от введения экстракта серого бугра и стенок третьего желудочка мозга (Raab, Kerschmann). В крови собаки содержание нейтрального жира несколько уменьшается от введения прегипофизарного ambion'a и значительно уменьшается от введения постгипофизарного pitowor'a (Stauber). У кролика понижение концентрации нейтрального жира в крови от введения гипофизарных препаратов выражено слабо. Для объяснения этого был выставлен аргумент, что в крови кролика нейтрального жира почти нет (Stauber, Raab), что совершенно неверно. Borruso, описав слабую липотринную реакцию у гипофизарно ожирелых людей, делает из этого вывод об энергичном переходе жира из крови в депо (это же и есть липотринная реакция, почему же Borruso написал, что у ожирелых ее нет?), о понижении реактивности „центров обмена“ к липотрину (что тоже непонятно, потому что липотринное действие есть как раз действие, способствующее депонированию жира). Помимо влияния на липемию, липотрин увеличивает содержание сахара в крови, что наступает вследствие усиленного распада печеночного гликогена, последнее — вследствие усиленного выбрасывания надпочечником адреналина (Houssay). Munoz от какого-то прегипофизарного препарата — автор не характеризует этого препарата, называя его просто *extract préhypophysaire* — наблюдал, наоборот, увеличение содержания нейтрального жира в крови собаки. Такова же реакция собаки тиреоидэктомированной.

Гипофизу приписывается разное влияние на холестеринемию. С одной стороны, прегипофизарные препараты вызывают гиперхолестеринемию (Reis, Langendorff, Munoz), достигающую до того, что сыворотка приобретает опалесцентный вид (Baumann, Marine). Так же действуют ростовые препараты гипофиза (Cushing, Teel). Гиперхолестеринемия наблюдается от введения пролана, что Reis и Langendorff объясняли результатом проланной стимуляции и гиперфункции яичника. Пролан мобилизует холестеринное депо. После введения пролана нарастание холестеринемии начинается непосредственно после введения, достигает 50%, по сравнению с исходным уровнем, и потом постепенно начинает выравниваться (Telium). С другой стороны, гипофизарный гормон оказывает стимулирующее влияние на щитовидную железу и таким путем может оказаться гипохолестеринемизирующим фактором. Гипохолестеринемизирующее влияние препаратов щитовидной железы хорошо известно. Гипофизарный препарат, обладающий тиреотропным свойством, вызывает уменьшение концентрации холестерина в крови у собаки. У крысы при повторном введении тиреотропного гипофизарного препарата, наряду с усилением газообмена наблюдается понижение холестеринемии (Pugsley). У кролика тиреотропный гормон, как и тироксин, вызывает уменьшение количества холестерина в крови главным образом за счет понижения содержания эфиров холестерина (Zell).

В процессе расщепления и окисления нейтрального жира и жирных кислот образуются кетоновые тела. Некоторые препараты гипофиза обладают способностью увеличивать концентрацию кетоновых тел в крови. Подобный препарат, признав его специфическим гипофизарным гормоном, Magistris назвал орофизинном, Anselmino и Hoffmann—гормоном жирового обмена. В литературе это вещество чаще всего фигурирует под названием кетогенной субстанции. Щелочной экстракт гипофиза, введенный после его нейтрализации, вызывает увеличение концентрации кетоновых тел в крови у голодающих крыс и у крыс, питающихся жиром (Burn, Ling, Collin, Black, Thompson, Cutler, Deuel, Sievert), у кроликов, у собак (Magistris, Campbell, Best). На липемию влияние этого препарата неопределенно. Согласно одним данным, он не вызывает изменения в содержании нейтрального жира и жирных кислот в крови (Raab). Согласно другим данным, липемия под влиянием этого препарата увеличивается (Степун, Трифанов, Munoz), согласно третьим данным,—уменьшается (Magistris). Кетогенное вещество увеличивает содержание жира в печени (Rest, Campbell, Anselmino, Hoffmann), несмотря на то, что окислительные процессы в печени при

этом усиливаются, что выражается усиленным поглощением печенью кислорода (Mirsky). Так же усиливаются под влиянием кетогенной субстанции окислительные процессы в подпочечной клетчатке (Osterreicher). Экстракт высушенного ацетонированного гипофиза вызывает увеличение концентрации кетоновых тел в крови нормальных и гипофизэктомированных крыс. Крысы, пережившие эпинефректомию, в течение недели теряют реактивность к кетогенному гипофизарному препарату. Но, по мере гипертрофии добавочной интерренальной ткани, у таких крыс чувствительность к препарату возвращается. Если после эпинефректомии крысе вводить кортикальный экстракт, кетонемическая реакция сохраняется, как у нормальной крысы, несмотря на эпинефректомию (Hous-say, Rietti). Животные нормальные и кастрированные, самки и самцы на кетогенное влияние гипофиза реагируют одинаково. У голодающих животных кетонемическая реакция, вызванная гипофизарным кетогенным веществом, ограничивается введением сахара (Butts, Deuel, Cutler).

Shipley и Long отрицают существование самостоятельного кетогенного гормона и считают, что ростовый, кетогенный и диабетогенный гормоны — одно вещество. Однако, аргументируя свое положение, эти авторы почему-то связывают кетогенное влияние гипофизарного экстракта с ограничением метаболизма белка и сахара. Но гипофиз не ограничивает катаболизма белка и сахара. Повидимому, кетонемия зависит не только от усиленного образования кетоновых тел, но и от замедленного их окисления. Так, кетонурия от гипофизарного препарата у крысы особенно усиливается в условии введения ацетоуксусной кислоты.

Крысы к кетогенному влиянию гипофиза более чувствительны, чем кролики. Среди крыс при голодании кетонемическая реакция на введение гипофизарного вещества более выражена у самцов, чем у самок, у которых преобладает ожирение печени (Gray). Кетонемическая реакция на гипофизарный экстракт сохраняется и в отсутствии поджелудочной и щитовидной желез (Rietti). Для испытания кетогенного действия, по настоянию Anselmino и Hoffmann'a, обыкновенно пользуются ультрафильтратом щелочного экстракта гипофиза. Однако, кетогенность свойственна и другим гипофизарным препаратам. Так, Long наблюдал кетогенное влияние ростового препарата, Silberston, Gottdenker и Hohenberg — тиреотропного препарата.

Жирная пища является раздражителем гипофиза для образования и выделения кетогенного вещества. Сыворотка после жирной еды приобретает кетогенное свойство. Как и по отношению к гипофизарному экстракту, кетогенное свойство сыворотки проявляется и в ее ультрафильтрате. Кетогенное

влияние сыворотки, непостоянное натошак у здоровых людей, часто обнаруживается у больных гиперфункцией или дисфункцией гипофиза, например, у больных акромегалией. У собаки сыворотка крови после жирной нагрузки, содержащая избыточное количество кетоновых тел, вызывает кетонемическую реакцию у других собак (Лейтес, Одинов). Согласно утверждению Лейтеса и Сердюковой, кетонемическая сыворотка, т. е. сыворотка, долженствующая содержать кетогенную субстанцию гипофиза, увеличивает содержание кетоновых тел при низкой их концентрации и уменьшает содержание кетоновых тел при высокой их концентрации. Значит, сыворотка обладает способностью не только усиливать кетогенез, но и способствовать элиминации кетоновых соединений из крови? Дальше Лейтес, Одинов и Павлоцкая нашли, что после жирной пищи кетогенная субстанция у людей средней упитанности появляется в крови непостоянно, у толстых—чаще, чем у худых. Образование кетоновых соединений—один из этапов расщепления и окисления жира. Кетогенная гипофизарная субстанция увеличивает их содержание, т. е., повидимому, способствует расщеплению жира. Непонятно, почему же у тучных субъектов с их тенденцией к накоплению жира и с их ограниченным расщеплением и окислением жира кетогенная деятельность гипофиза оказывается более активной, чем у худых с их выраженной тенденцией именно к расщеплению жира в ущерб его накоплению? Повидимому, Лейтес приписывает гипофизу, хотя прямо и не говорит этого, и антикетогенное свойство. „Кетогенный эффект передней доли гипофиза является не абсолютным, а относительным: этот эффект выступает только тогда, когда уровень кетоновых тел находится в нормальных пределах. При повышенной же концентрации кетоновых тел в крови специфическое действие кетогенной субстанции извращается вплоть до противоположного. Точно так же снимается и может становиться обратным действие кетогенной субстанции при введении кетопластического жира. (Но ведь именно кетопластическому жиру приписывается роль физиологического раздражителя гипофиза для выделения кетогенной субстанции, именно на него направлено влияние этой субстанции—почему же жир делает это влияние „обратным“, вместо прямого?—Н. М.) Сама по себе нагрузка жиром может явиться адекватным раздражителем гипофиза, стимулирующим продукцию кетогенной субстанции и вызывающим появление ее в сыворотке, но при наличии в последней кетогенной субстанции та же жировая нагрузка тормозит специфический эффект этой субстанции. (Почему? Если бы она тормозила, то никакого кетогенного эффекта от жирной нагрузки не было бы—Н. М.) В ряде случаев диабета и ожире-

ния, когда сыворотка, взятая натощак, проявляет кетогенный эффект, она теряет это свойство через 3—4 часа после нагрузки жиром". Значит, жирная нагрузка вовсе не вызывает образования кетогенной субстанции, но, наоборот, подавляет его? Дальше в той же статье читатель находит: „Кетогенный эффект нейтрализованного щелочного ацетонизированного порошка передней доли гипофиза выявляется на собаках и кроликах обычно в тех опытах, при которых исходный уровень кетоновых тел крови не выходит за пределы нормальных индивидуальных колебаний. При высоком исходном уровне кетоновых тел, выходящем за пределы нормального максимального предела нормы или находящемся у этого предела, введение кетогенной субстанции может не оказывать никакого эффекта или вызвать гипокетонемию. Повторное введение кетогенной субстанции гипофиза на высоте гиперкетонемии, вызванной предварительным введением этой субстанции, ведет к гипокетонемии. Если же к моменту повторного введения уровень кетоновых тел возвращается к норме, то повторное введение оказывает гиперкетонемизирующий эффект. При одновременном с параллельной нагрузкой жиром подкожном введении кетогенной субстанции наблюдается редуцированная кетонемия, по сравнению с последней при раздельном введении. Степень концентрации кетоновых тел в крови играет существенную роль в характере направленности действия так называемой кетогенной субстанции передней доли гипофиза“ (Лейтес, Сердюкова).

Трудно составить стройное представление о характере кетогенного действия прегипофиза на основании приведенных данных и соображений. Повидимому, кроме кетогенного влияния, есть еще и кетолитическое. Для выяснения этого вопроса необходимо проследить судьбу кетоновых тел в организме в условии влияния на него гипофизарной кетогенной субстанции.

Итак, влияние гипофиза на жирный обмен выражается изменением содержания нейтрального жира в крови и в тканях и изменением скорости образования кетоновых соединений. На основании этих влияний гипофизу современная эндокринология, помимо двух гормонов, регулирующих водный обмен (диуретический и антидиуретический гормоны), помимо четырех гормонов, участвующих в регуляции сахарного обмена (гликотропный, диабетогенный, контраинсулярный и панкреатропный гормоны), приписывает выработку еще двух самостоятельных гормонов—липоитрина и кетогенного гормона, или орофизина.

Влияние гипофиза на азотный обмен. Ростовой гипофизарный препарат способствует синтезу белка. Это влияние,

проявляющееся ретенцией азота и положительным азотным балансом, особенно выражено у растущих животных. Но и у взрослых животных щелочной гипофизарный экстракт вызывает задержку в организме азота (Cushing). При преимущественно белковом рационе выделение азота у собаки уменьшается на 50%, если ей вводить прегипофизарный гормон (Gaebler). У голодающей крысы продукты распада белка утилизируются после введения прегипофизарного гормона лучше, чем без введения, что выражается ограничением выделения азота. Так же влияет гипофизарный гормон на белковый обмен у крыс, переживших эпинефректомию (Harrison, Long). Это усовершенствование утилизации азотных продуктов для синтеза белка — причина уменьшения содержания остаточного азота в крови собаки, наступающего после введения прегипофизарного препарата.

Содержание азота в мышцах под влиянием прегипофизарного гормона увеличивается (Lee, Schaffer).

Подобно тому, как после энтерального введения жира кровь приобретает кетогенное свойство, благодаря переходу в кровь гипофизарного активного вещества, так после энтерального введения белка в кровь переходит вещество, участвующее в регуляции белкового обмена. Дальше это вещество переходит в мочу. Попытка выявить присутствие этого вещества в крови дала путанный результат, потому что его не удается отделить от кровяных белков. Поэтому результат подобного исследования затемняется реакцией на введение белка. Но испытание влияния мочи дало определенный результат. После белковой нагрузки или при белковой диете моча животного действует подобно щелочному гипофизарному экстракту. Она ограничивает у собаки, у крысы, у свинки выделение азота, уменьшает содержание аминокислот в крови и в тканях. У человека белковая еда вызывает кратковременное увеличение концентрации аминокислот в крови. Если через 3 часа после белковой еды человеку предложить съесть еще порцию белка, повышение содержания аминокислот в крови оказывается значительно ограниченным. Иногда его совсем не бывает. Это зависит от того, что первая белковая нагрузка толкнула гипофиз к образованию и выделению вещества, способствующего синтезу белка. Этот временный избыток гипофизарного гормона в крови обуславливает быстреешую элиминацию из крови продуктов белкового распада. При гипофизарной недостаточности гипофиз не реагирует на белковую нагрузку, — и вторичная белковая нагрузка вызывает такую же гипераминоацидемию, как и первая (Paschkis, Schwoner). Интересно, что гипофизарный препарат, ограничивающий аминоацидемию и выделение азота, вызывает также уменьшение содержания

мочевины в крови и в тканях, т. е. он не только способствует синтезу аминокислот в какие-то крупномолекулярные соединения, но и препятствует дезамидации их, так как мочевина есть продукт окислительной дезамидации аминокислот.

Влияние гипофиза на пигментацию. В самом гипофизе в процессе его секреторной активности образуется пигмент. В человеческом гипофизе различаются два пигмента—черный и бурый. Бурый пигмент обнаруживается в ножке, в интермедиарной части, часто—в нейрогипофизе. Это—продукт гипофизарного коллоида, перемещающийся по направлению к нервной системе. Такое перемещение Roussy и Mosinger называли прямой нейрокринией, Collip—интерстициальной нейрокринией. Бурый пигмент иногда лежит свободно между клетками, иногда оказывается включенным в нейроглиальные элементы нейрогипофиза, ножки и воронки.

Черный пигмент—компонент пигментных клеток или меланофоров межуточной доли и меланобластов гипофизарной ножки. В ножке эти клетки нередко располагаются более или менее крупными группами.

Гипофизарный гормон, действующий на пигментные клетки, филогенетически один из самых древних, если не самый древний из гормонов. Раньше были описаны гомологи гипофиза у беспозвоночных животных—те образования, которые гуморально регулируют окраску животного и адаптацию к освещению и к тому фону, на котором живет животное. Активное вещество, влияющее на пигментацию у беспозвоночных, активно и для позвоночных. Например, окраска морских (Perkins) и пресноводных (Smith) crustaceae определяется действием гормона, вырабатываемого глазным стебельком. Тот же гормон вызывает экспансию меланофоров у рыб и у головастиков. Гормон глазного стебелька уса *pugilator* и гипофиза рыбы *cambarus blandingii* активен для меланофоров лягушки (Gray, Ford).

Онтогенетически меланофорный гормон тоже самый старый из всех гормонов гипофиза. Это есть первый секреторный продукт эмбрионального гипофиза (Allen, Smith). У личинок *pseudactis trisericata* уже в раннем возрасте определяются меланофорные клетки, содержащие много пигмента. Из личинок *rana pipiens* можно получить экстракт, вызывающий экспансию меланофоров у гипофизэктомированной ящерицы, т. е. содержащий меланофорный гормон. Гормон начинает вырабатываться в еще мало дифференцированных гипофизарных клетках. В гипофизарном зачатке куриного зародыша меланофорный гормон появляется с пятого дня насиживания (Chen, Oldham, Geiling). Количественному учету содержание гормона в эмбриональном курином гипофизе поддается с седьмого дня

насиживания. Во вторую половину насиживания идет быстрое накопление меланофорного гормона, содержание которого не меняется после выхода цыпленка из яйца. Гормон начинает вырабатываться до дифференцирования зернистых элементов, так как базофильная зернистость появляется не раньше восьмого дня, ацидофильная—не раньше десятого дня насиживания (Rahn, Drager). У амбlistомы меланофорный гормон появляется в то время, когда еще недифференцированная *pars buccalis* входит в контакт с воронкой (Blount). У свиньи образование меланофорного гормона тоже предшествует дифференцированию железистых клеток (Snyder).

Меланофорный гормон вырабатывается гипофизом рыбы. У акулы и ската вещество, действующее на пигментные клетки, извлекается из передней и из межуточной долей гипофиза (Lewis, Butcher). Это вещество образуется и при культивировании гипофиза акулы и ската вне организма (Lewis). Селахии совершенно обесцвечиваются после гипофизэктомии. На основании этого, гипофиз у селахий был признан единственным фактором регуляции окраски их (Landström, Bard, Hogler, Teil, May, Slone). Морфологически распределение пигмента у селахий весьма похоже на распределение его у земноводных. Но у селахий регуляция пигментации проще, так как, повидимому, у некоторых видов их она подчинена только гуморальным факторам, тогда как у земноводных несомненное значение имеет и иннервация меланофоров. Однако, у некоторых рыб симпатическая иннервация тоже имеет известное значение для меланофорной реакции. Симпатическая регуляция выражена преимущественно у животных, способных к быстрой перемене окраски. Например, *trigon* чернеет в условии выключения симпатической иннервации эрготамином без участия гипофизарного гормона. Эта реакция сохраняется и после гипофизэктомии. *Torpedo marmorata* от эрготамин темнеет незначительно. Но раздражение спинного мозга вызывает у него ясную контракцию кожных меланофоров (Vitler). Гипофизэктомированная рыба *parasilurus asotus* светлеет и остается светлой, несмотря на пребывание ее на темном фоне. Таким образом, адаптация к темному фону теряется. Эпидермальные меланофоры вскоре после гипофизэктомии приходят в состояние крайней контракции. Дермальные меланофоры у рыбы, пребывающей на темном фоне, сокращены не особенно сильно. Но от перехода на светлый фон рыба еще сильнее обесцвечивается. Дермальные меланофоры при этом приходят в состояние крайней контракции. Таким образом, помимо гипофизарной регуляции окраски, существует какой-то адаптационный механизм, действующий, несмотря на отсутствие гипофиза (Esnami).

Реакция эритрофоров рыбы *phoxinus* на введение гипофизарных препаратов связана с именем Zondek'a, который описал свой интермедин. Однако, раньше его аналогичное влияние гипофизарного препарата было описано Abolin'ом. Препарат этот, извлеченный из воронки, был назван инфундином. Hower приписал этому веществу особую специфичность, так как, согласно его данным, на инфундин реагируют только эритрофоры *phoxinus*, но не меланофоры и не ксантофоры разных холонокровных. Однако, вряд ли можно считать эту реакцию особенно специфичной. Эритрофорная реакция у самцов *phoxinus laevis* возникает под влиянием не только гипофизарного, но и тестикулярного, овариального, плацентарного, тиреоидного, тимусового, сердечного препаратов (Stutinsky). Из мочи больных разными болезнями можно получить препарат, тоже вызывающий экспансию эритрофоров у *phoxinus* (Collin, Drouet). Вещество, признанное Zondek'ом специфичным гормоном и названное интермедином, извлекается, как показывает его название, из межуточной доли гипофиза. Однако, дальнейшее исследование показало присутствие такого интермедина, как и присутствие вещества, вызывающего меланофорную реакцию, во всех тканях гипофиза. Интермедин извлекается ацетоном и разведенной уксусной кислотой. Если признать за единицу интермедина (РЕ—*phoxinus*-единица) минимальное количество, вызывающее красную пигментацию у рыбы, то из гипофиза быка из передней доли можно получить в среднем 2857 единиц на 1 г свежей ткани, из нервной доли—11904, из межуточной доли—80000 единиц. Содержание интермедина в гипофизе разных видов животных таково: у коровы 5000—6000 единиц, у барана—2500, у обезьяны—10000, у кролика—200—300, у курицы—75, у лягушки—10, у рыбы—7. В гипофизе человека содержатся 4000—7000 единиц интермедина (Zondek, Krohn). При послойном исследовании гипофиза на содержание в нем интермедина максимальная концентрация последнего обнаруживается в межуточной доле и в прилежащих к ней слоях передней доли и нервной доли. Из гипофиза интермедин переходит в мозг. Небольшое количество его удается извлечь из серого бугра, из воронки, из перивентрикулярных ядер, из *hypothalamus*'а. В отдельных участках центральной нервной системы и в спинномозговой жидкости его нет. В других жидкостях организма его тоже нет. Интермедин весьма устойчив к температурным воздействиям. Активность его едва ослабевает от охлаждения до 200°. Он легко переваривается пепсином и трипсином, разрушается кислотами, щелочами и ультрафиолетовыми лучами. Он плохо диализируется, легко адсорбируется, не растворяется этиловым и уксусным эфирами, плохо растворяется

бензолом и хлороформом, несколько лучше — метиловым и этиловым спиртами (Zondek, Krohn).

Представляет ли собой интермедин самостоятельный гормон, как это предполагал Zondek, или дело идет только о самостоятельной своеобразной реакции определенного вида рыбы на тот же гормон, на который другие рыбы, земноводные и пресмыкающиеся реагируют экспансией меланофоров и перемещением темного пигмента? Второе предположение кажется более вероятным. Вполне понятно, что на одно и то же соединение различные виды животных дают хотя и однотипную (изменение пигментации), но различную по проявлениям реакцию в зависимости от видовых свойств данного животного. Если признать реакцию пигментных клеток на интермедин специфичной, то непонятным покажется образование интермедина гипофизом других видов животных. Вряд ли гипофиз всех видов животных, включая сюда и высших позвоночных, вырабатывает вещество, специальное значение которого заключается в вызывании пурпурной окраски у рыбы *phoxinus*.

Stutinski находил, что реакция на интермедин постоянна только у *phoxinus* самцов, что у самок часто пигментация, несмотря на введение интермедина, не меняется. Но Collin и Drouet у половозрелых самок видели эту реакцию столь же постоянной, как и у самцов. На меланофорный гормон эритрофоры *phoxinus* реагируют не хуже, чем на интермедин. Эритрофоры несколько чувствительны к воздействию меланофорного вещества, что Böttger даже предлагает использовать микроскопию эритрофоров для стандартизации гипофизарных препаратов, содержащих активное для пигментных клеток вещество. Однако, эритрофорная реакция оказалась так же мало специфичной, как и реакция меланофорная. Эритрофоры *phoxinus* расширяются от введения не только разных экстрактов гипофиза, но и от экстрактов плаценты, зубной, щитовидной женской и мужской половых желез и сердца. Полная реакция в эритрофорах возникает даже от введения простой лошадиной сыворотки (Collin, Drouet, Stutinsky).

Эпидермальные меланофоры амфибий расширяются и обогащаются пигментом после пересадки межпочечной доли гипофиза или после введения гипофизарного экстракта. Пигментные клетки кожи под влиянием меланофорного гормона расширяются и разбрасывают отростки. Пигмент, лежащий в сжатом покоем меланофоре компактной кучкой, при раздражении клетки растекается по всей протоплазме и проникает в отростки. Такое распределение пигмента, наряду с увеличением поверхности пигментной клетки, придает коже темную, иногда черную окраску. Реакция эта, хотя и весьма чувствительна, но не специфична именно для меланофорного гормона.

Экстракты многих органов вызывают положительную меланофорную реакцию у лягушки. Сильнее всего действует экстракт мозга. Потом в порядке убывающей способности влиять на меланофоры идут экстракты печени, легкого, селезенки, мужской половой железы. Из скелетной мышцы, сердца, матки, лимфатической ткани и из костного мозга вещество, способное вызывать меланофорную реакцию, не извлекается (Dadley, Koskowski). Даже такие, не имеющие никакого отношения к гормону, вещества, как ржаная и маисовая мука, при скармливании их лягушке могут вызвать меланофорную реакцию (Crisan). Такая неспецифичность меланофорной реакции обесценивает интерес находки меланофорного вещества в элементах нервной системы. Так, иногда нечто, вызывающее экспансию меланофоров, извлекается из Gasser'ова узла, из симпатической цепочки. Florentin и Collin, на основании таких находок, высказывают предположение о гормонопектической способности нервных элементов. Однако, возможность вызвать меланофорную реакцию совсем не гормональными веществами заставляет быть осторожными с такими предположениями. С одной стороны, нечто активное для меланофоров, вероятно исходит из гипофиза. Судя по реакции кожи лягушки, кровь лошади, взятая из яремной вены, содержит вдвое больше меланофорного вещества, чем кровь, взятая из бедренной вены, и в четыре раза больше, чем спинномозговая жидкость (Krogh). Особенно выражена меланофорная реакция у гипофизектомированных лягушек, пигментные клетки которых сжаты до почти полного обесцвечивания кожи (Allen). Обесцвечивание кожи гипофизектомированной лягушки есть следствие предельной контракции поверхностных и частичной контракции глубоких меланофоров. Степень альбинизма, помимо сжатия меланофорных клеток, определяется степенью экспансии ксантолейкофоров. При выраженном побелении кожи ксантолейкофоры достигают у гипофизектомированной лягушки предельной экспансии.

Вырабатывается ли меланофорное вещество только междуточной долей гипофиза или всеми его долями, или гормон, вырабатываемый интермедиарной тканью, попадает в окружающие ткани путем диффузии, — остается вопросом нерешенным. Сокращение меланофоров, которое наступает после полной гипофизектомии, не наступает после удаления одной передней доли. Трансплантацией гипофизектомированной жабе передней доли гипофиза не удается восстановить нормальной окраски жабы (Houssay, Giusti). Таким образом, создается впечатление, что передняя доля гипофиза в выработке меланофорного гормона значения не имеет. С другой стороны, у нормальной лягушки расширение меланофоров с значительным потемне-

нием, даже с почернением кожи можно вызвать экстрактами каждой из трех долей гипофиза. Так, экстракт передней доли дает положительную реакцию в отношении 1 части железы на 500 см³ экстрагирующей жидкости, экстракт нервной доли — в отношении 1 части железы на 100000 экстрагирующей жидкости, экстракт промежуточной доли — 1:5000000 (Houssay, Ungar). Опыт с имплантацией различных долей гипофиза показал тоже наличие меланофорного гормона во всех долях гипофиза с неравномерным распределением его в отдельных долях. В нейрогипофизарном экстракте, обработанном щелочью, сохраняется только способность действовать на меланофоры (Hogben, Winton, Gordon). Меланофорную реакцию вызывают многие из продажных гипофизарных препаратов.

Образование меланофорного гормона в гипофизе лягушки подчинено рефлекторным влияниям, возникающим в сетчатке глаза, передающимся по зрительному нерву и по *tractus hypophyseus supraopticus*. Такая нервная связь глаза с гипофизом есть и у теплокровных. Меланофорный гормон образуется и накапливается в гипофизе при освещении глаза и выделяется из гипофиза при пребывании животного в темноте (Koller, Rodewald). Ben-ichi-Nazawa эту секреторную активность гипофиза в темноте демонстрировал возникновением тока действия, т. е. возникновением отрицательного потенциала в гипофизе при помещении лягушки в темноту. Кривые возникновения и исчезновения отрицательного потенциала автор называет электропитуиграммami. Продукция гормона зависит отчасти от интенсивности освещения, отчасти от качества лучей, действующих на сетчатку. Так, правая часть видимого спектра активнее левой. Световое раздражение зрительного нерва без светового раздражения сетчатки тоже стимулирует образование меланофорного гормона. Но сам гипофиз к световому раздражению нечувствителен. Jores, в противоположность мнению Rodewald'a, считает, что образование гормона совершается не при освещении, но, наоборот, в темноте. Но гормон, образовавшийся в темноте, пребывает в неактивном состоянии и активируется при световом раздражении глаза. Накопление меланофорного гормона в условиях пребывания в темноте происходит в гипофизе кролика.

Состояние кожных меланофоров ящерицы *anolis* тоже подчинено гипофизарному влиянию (Kleinholz). Эта ящерица ярко-зелена ночью и темнокоричнева днем. После удаления у этой ящерицы гипофиза коричневый пигмент собирается комочками, так что остается видимой только зеленая окраска. Если такой ящерице ввести гипофизарный экстракт, коричневый пигмент распространяется по всей меланофорной клетке и придает коже коричневую окраску, свойственную нормальной ящерице

в темноте. Однако, вряд ли периодическое изменение окраски днем и ночью зависит от условий освещения. Правда, пребывание ящерицы в течение 6—18 дней в условии яркого, подобного натуральному дневному, освещения как бы сглаживает этот суточный ритм. Но при длительном пребывании в темноте обычный ритм изменения окраски сохраняется, независимо от отсутствия светового раздражения. Так же сохраняется периодичность образования меланофорного гормона у хепорис и у саламандры *maculosa*, независимо от условий освещения (Rahn, Rosendales). Искусственно зеленую окраску у ящерицы *anolis carolinensis* можно перевести в коричневую введением экстракта ацетонизированного гипофиза человека, собаки, быка. В срезанной коже ящерицы можно видеть при этом, как коричневые зерна пигмента—меланозомы растекаются по всей хроматофорной клетке. Полная дисперсия их по всей клетке придает коже коричневый цвет (Keaty, Stanley).

Интересно отношение к меланофорному гормону пигмента сетчатки. В сетчатке лягушки во время пребывания в темноте, кроме образования зрительного пурпура, происходит миграция ретинального пигмента до *membrana limitans*. Эта реакция искусственно вызывается гипофизарными препаратами, обладающими активностью по отношению к пигментным клеткам кожи (Chen, Caesar, Jores). У животных, живущих в темноте, меланофорного гормона в глазу больше, чем у животных, живущих на свете. Способность животных видеть в темноте связана с содержанием в сетчатке меланофорного гормона. У человека меланофорный гормон укорачивает время адаптации к темноте (Jores).

Вообще, значение меланофорного гормона (если только он существует, как самостоятельный гормон, — см. дальше) для высших животных известно очень мало. Некоторые гипофизарные препараты как будто ускоряют окислительную реакцию между тирозином и тирозиназой. Это может иметь отношение к пигментному обмену, потому что меланины, возможно, некоторые из меланинов, образуются в результате окисления тирозина и фенилаланина. Fostvedt получил из гипофиза три препарата, вызывающие меланофорную реакцию у гипофизэктомированной лягушки. Фракции I и II ускоряют реакцию между тирозином и тирозиназой. Фракция III, полученная из китового гипофиза, наоборот, замедляет эту реакцию и ограничивает аутооксидацию диоксифенилаланина. Экстракт передней доли гипофиза и прессорный и окситоцинный препараты нейрогипофиза тоже тормозят оксидазную систему тирозин — тирозиназа (Fostvedt). Эти данные не лишены интереса. Однако, они мало выясняют значение меланофорного гормона, который всегда обнаруживается

в гипофизе высших животных, для пигментного обмена у высших животных. Неизвестны значение и механизм усиления меланофорной активности крови во время беременности. Меланофорный гормон особенно энергично вырабатывается или накапливается в избыточном количестве при токсической беременности. Так, Ehrhardt обнаружил его в плаценте беременных, страдающих эклампсией, Grossi—в моче, в сыворотке и в спинномозговой жидкости при эклампсии беременных. Вихко-Филатова и Мухоедько не совсем определенно объясняют накопление меланофорного гормона при беременности: „Причиной, вызывающей повышенное количество меланофорного гормона в организме женщины во второй половине беременности, является нарушение коррелятивной связи между отдельными железами внутренней секреции, а, возможно, он продуцируется плацентой“. Консулов образованием избытка меланофорного гормона объяснял пигментацию у беременных.

Значение гипофиза для роста. Главное физиологическое значение гипофиза — образование ростового гормона, влияние которого сказывается как на всем организме в целом, так и на отдельных частях его. В виду того, что ростовой гормон неизвестен, как определенная химическая единица, выявление и стандартизацию его приходится производить на биологических тестах. Среди многочисленных биологических тестов довольно чувствительным и часто применяемым является тест Evans'a: кривая веса растущих крыс. Особенно удобны для такого испытания крысы гипофизектомизированные, т. е. крысы с заметно задержанным ростом.

Сторонники теории множественности гипофизарных гормонов носителями ростового гормона считают разные элементы гипофиза, чаще всего—эозинофильные клетки. Например, Войткевич, считающий эозинофильные клетки местом образования ростового гормона, написал (1943): „Наши данные позволили сделать более широкие обобщения относительно характера гормонального контроля процесса развития в целом и составляющих его процессов роста и дифференцировки. Рост организма животного контролируется гормоном эозинофильных клеток, процессы дифференцировки зависят от гормонов базофильных клеток гипофиза“. Однако, не слишком ли широки эти обобщения? Вполне ли оправдано разделение процессов „роста организма животного“ от развития его частей—разделение столь категоричное, что оно допускает для каждого из них существование специального гормона? Не есть ли это скорее один процесс, только рассматриваемый с разных сторон?

Старые клинические наблюдения над расстройством роста гипофизарного происхождения в виде акромегалии, гигантизма,

гипофизарной карликовости, гипофизарного инфантилизма нашли экспериментальное подтверждение. По отношению к животному организму гипофиз всегда является стимулятором роста. Даже некоторые растения в присутствии гипофизарного гормона быстрее прорастают и развиваются. Например, экстракт Evans'a и Simpson'a, обладающий ростовой способностью по отношению к животным, ускоряет рост стебля и корня *faseolus vulgaris*, *zea mais*, *vicia faba*, *lupinus albus*, *hyacinthus*. Однако, не следует увлекаться такими обобщениями и придавать животным гормонам характер каких-то универсальных действующих агентов. Для других растений—*pisum sativum*, *lens esculenta*, *salvinia natans*, *lemma gibba*—тот же экстракт оказывается индифферентным или слабо действующим. От превышения некоторой концентрации ростового гормона, индивидуальной для каждого растения, влияние его легко становится неблагоприятным (Pascal).

Экстракт передней доли гипофиза, прибавленный к среде, где живут планарии, ускоряет их рост и размножение. Реакция тем чувствительнее, чем моложе планария (Wulzek). У саламандры под влиянием гормона передней доли гипофиза развивается гигантизм (Uhlenhuth). Лягушка увеличивается в объеме за счет клеточной гиперплазии (Smith). Рост и метаморфоз головастика ускоряются настолько, что, несмотря на ускоренный метаморфоз, образуются гигантские лягушки (Hoskins). Особенно эффектно это влияние гипофизарного ростового гормона на гипофизектомированных головастиков, которые без введения гормона прекращают расти и не превращаются в лягушек (Allen, Smith).

Есть штамм наследственно карликовых мышей. Этот признак передается по наследству в виде рецессивного признака. Взрослая мышь этого штамма весит 5—6 г. Иногда у таких мышей удается довести рост до нормального введением прегипофизарных препаратов. Усиление роста совершается гармонично. Несколько опережает другие органы в быстроте роста только зубная железа (Kemp). Введение карликовым мышам штамма Silver'a прегипофизарного экстракта увеличивает рост карликов (Bates, Laanes, McDowell, Riddle). У крыс прирост веса, вызванный введением щелочного гипофизарного экстракта, определяется равномерным увеличением размера скелета и массы мягких тканей (Evans, Long). Экстракт передней доли гипофиза, названный Robertson'ом "тетелином", ускоряет рост и развитие молодых мышей (Robertson, Roy). Щелочный экстракт ацетонированного гипофиза вызывает у собак акромегалию с избыточным ростом скелета, с ожирением, с деформациями черепа. Интересно, что в гипофизе таких собак обнаруживается гиперплазия в виде аденоматозного

разрастания эозинофильных клеток, в дальнейшем переходящих в нейтрофильные (Putnam, Tilli, Benedict).

Schaeffer и Strickrool приводят 15 случаев успешного лечения гипофизарных карликов ростовым гипофизарным гормоном. Во время перерывов введения гормона рост снова приостанавливался.

В формировании скелета можно различить три периода. Первый период — преобладание пролиферации эпифизарного хряща, что определяет рост кости в длину. В это время периостальный рост увеличивает толщину кости. Второй период характеризуется выраженными регрессивными явлениями в эпифизарном хряще — атрофией, дезинтеграцией, гиалинизацией, кальцинацией. Эти процессы сопровождаются оссификацией с утолщением и уплотнением кости. В третьем периоде оссификация эпифизарного хряща прогрессирует. Со стороны костного мозга идет энергичная резорбция кости. Значительно разрастается периостальная ткань. Эпифизарные диски пролиферируют. Введение гипофизарного экстракта вызывает усиление пролиферации, гипертрофию эпифизарного и суставного хрящей, усиление деления остеобластов в метафизе. Сильнее всего эта реакция выражена через две недели после начала введения мышам, крысам и свинкам прегипофизарного гормона. Дальше скорость пролиферации возвращается к норме. Весь период пролиферации укорачивается. Регрессивный период наступает раньше. Усиливается рост кости в толщину. Раньше начинается третий период. При избыточной дозировке гормона или при слишком длительном введении его развиваются артропатические изменения и истончение кости вследствие усиленной резорбции (M. Silberberg, B. Silberberg). Усиленную пролиферацию хряща от прегипофизарного экстракта Lücke, Hückel, Greud, Levie наблюдали у крысы, Zuck — у свинки, Dott — у собаки. У молодой крысы под влиянием гипофизарного гормона наступает усиленная пролиферация костной ткани (Handelsmann, Gordon). Преимущественное влияние ростового гормона на кости концентрируется на пролиферирующей зоне хряща (Freud, Laquier, Mühlbock). У крысы при нормальном росте эпифизы позвонков замыкаются около 120-го дня жизни крысы. У гипопизектомированных крыс это замыкание происходит раньше. Такое преждевременное замыкание можно предупредить введением гипофизарного ростового гормона, если его начать немедленно после гипопизектомии. Судя по микроскопической картине, эпифизы молодого животного, лишенного гипофиза, быстро приходят в состояние, свойственное эпифизам животного в периоде замыкания швов. По отношению к эпифизам гипофиз проявляет хондротропное влияние. На основании этого, гипофизу даже была приписана

продукция еще одного специального хондротропного гормона. При раннем начале введения крысыным гипофизарного гормона происходит утолщение хрящевых дисков в бедренной и в берцовой костях за счет пролиферации хрящевых клеток и за счет увеличения массы основного вещества (Lücke, Nückel). Введение прегипофизарного гормона с полуторамесячного возраста усиливает рост эпифизарных хрящей и прилежащей губчатой ткани (Ross, MacLean).

Кровь. Для гипофизарной недостаточности характерно замедление кроветворения. Так, у животных после гипопизектомии нередко развивается малокровие вследствие атрофии костного мозга. Введение таким анемизированным вследствие гипофизарной недостаточности животным некоторых препаратов гипофиза — препаратов, активных для щитовидной железы, для надпочечника, содержащих ростовый гормон, — улучшает кроветворение (Meyer). Кроветворение улучшается от введения сыворотки беременной лошади, содержащей избыток гипофизарного гормона, от введения гипофизарного препарата, активного для молочной железы. Вместе с увеличением числа эритроцитов увеличивается и концентрация гемоглобина. Но концентрация гемоглобина отстает, т. е. костный мозг выбрасывает не вполне гемоглобинизированные эритроциты. Увеличение числа эритроцитов сопровождается ретикулоцитозом (Vollmer, Gordon, Charriper). Flaks даже нашел в гипофизе специальный „гемотропный“ гормон.

Данных о влиянии гипофиза на образование белых кровяных телец мало. Нередко после введения гормональных препаратов гипофиза наступает временный лейкоцитоз, преимущественно нейтрофилез. Однако, реакция эта коротка. Она скоро прекращается, несмотря на продолжающееся применение препарата. Такой лейкоцитоз производит впечатление скорее неспецифической реакции на белковый раздражитель, чем специфического проявления гормонального влияния. После применения неочищенного и нефракционированного гипофизарного экстракта через час — полтора число лимфоцитов и нейтрофилов в крови оказывается увеличенным. Но это увеличение совпадает во времени и соответствует по интенсивности местной реакции раздражения (Stockinger, Berchold). У кролика лейкоцитоз от введения прегипофизарного экстракта начинает нарастать через 5—8 часов, держится на высоком уровне 48—72 часа. Потом реакция стихает и не появляется вновь после повторного введения того же препарата через короткое время (Wilson). От введения гонадотропного препарата, полученного из мочи беременных женщин, у людей число лейкоцитов начинает увеличиваться через 4 часа, достигает максимума через 6—8 часов и возвращается в исходному уровню через

24 часа. Увеличивается главным образом число нейтрофилов. При повторном применении того же препарата лейкоцитарная реакция не повторяется (Moffat).

Значение гипофиза для опухолевого роста. А priori можно было бы ожидать стимулирующего влияния гипофиза на опухолевый рост. Однако, испытание этого влияния дало в руках отдельных исследователей различный результат. В ряде случаев как будто действительно гипофизарная гипергормонизация способствовала росту экспериментальной опухоли. Например, Engel описал сокращение латентного периода и ускорение роста саркоматозного трансплантата у мышей. Robertson и Burnett, вводя крысам под кожу гипофизарный экстракт, наблюдали ускорение роста пересаженного рака. То же ускорение получается от введения экстракта непосредственно в трансплантированную опухоль. Elsner приписывал питугландолу стимулирующее влияние на рост опухоли. Такое же влияние Engel приписывал гипофизарному оптону. Дибензантраценовая саркома у кур образуется легче, если курам вводить гипофизарный ростовой гормон (Meyer, Engelbrecht-Holm). Пролан способствует росту рака Ehrlich'a у мышей и саркомы Flexner-Jobling'a у крыс. Продолжительная проланизация способствует появлению пролиферационной аденомы матки у крольчихи (Pearson). У свинки прегипофизарный экстракт вызывает метаплазию эпителия шейки матки, если не раковую, то подозрительную на рак (Hoffbauer). Небольшие дозы пролана ускоряют рост трансплантированного рака у мыши (Gross).

Наоборот, Seel от введения кроликам питугландола видел скорее защитное влияние гипофизарных препаратов против канцеризации, вызываемой смазыванием дегтем. Это защитное влияние выражается удлинением латентного периода, задержкой перехода папилломы в инфильтрующую опухоль, преимущественным возникновением доброкачественных опухолей. Гипофизарный препарат, активный для щитовидной железы, задерживает рост спонтанного рака молочной железы у мыши (Cramer). Пролан, гонадотропный препарат и экстракт нейрогипофиза как будто оказывают благотворное влияние на животное, задерживая рост трансплантированного рака (Magat, Смойловская, K. Zondek, Engel).

Наконец, Korenchevsky вовсе отрицал влияние гипофиза на опухолевый рост. Walker и Wittengham от введения гипофизарного экстракта наблюдали увеличение веса всего животного, но не опухолевого трансплантата.

Таким образом, все возможные варианты влияния гипофиза и гипофизарных препаратов на рост новообразования нашли свое отражение в литературе: и улучшение условий возникно-

вления и роста опухоли, и ухудшение этих условий с увеличением сопротивляемости против опухолевого роста, и отсутствие всякого влияния. Столь же неопределенны и противоречивы данные о значении гипофизарной недостаточности для опухолевого роста. Вероятно, справедливо заключение Murphy о том, что после удаления гипофиза опухоль может и уменьшиться, но и пролиферировать дальше. Задержка роста опухоли у гипофизэктомированного животного наблюдается только в том случае, где гипофизэктомия была произведена задолго до пересадки опухоли. У кроликов, у которых гипофиз был разрушен радием, спонтанные и трансплантированные опухоли растут с одинаковой быстротой и с одинаковым успехом, как и у кроликов с нетронутым гипофизом (Lacassagne, Nyka). Но по данным Kamikawa и Kawamura, у гипофизэктомированных кроликов эпителий сильнее пролиферирует при воздействии на него дегтем, чем у контрольных кроликов.

В гипофизе во время роста в организме раковой опухоли наблюдаются морфологические изменения, свидетельствующие об усиленной секреции его. Первое описание такого гиперсекреторного состояния гипофиза относится к 1907 г. и принадлежит Thaon'у. Гипофиз при росте рака гипертрофируется (Крашенинников) и становится похожим на гипофиз при беременности (Berblinger). Число эозинофильных клеток в нем увеличивается (Кучеренко). Гипофиз у больных раком увеличивается за счет пролиферации не только эозинофильных, но и базофильных элементов (White). Однако, увеличение это непостоянно (Wagner, Кучеренко). В микроскопической структуре гипофиза не обнаруживается чего-нибудь специфического, типичного именно для злокачественного новообразования. Довольно часто в гипофизе погибших от рака в сосудах обнаруживается избыток коллоида. Но такое же количество коллоида бывает и при других заболеваниях, например, при заболеваниях почек. Интрафолликулярная коллоидная секреция, часто обнаруживаемая при раке, так же часто обнаруживается и при других, нераковых заболеваниях. Набухание соединительнотканых волокон, склероз коллагенной ткани, обызвествление сосудов—скорее возрастные, чем специфические для неопластического роста изменения. Так же скорее следует отнести к возрастным изменениям усиленную миграцию базофильных клеток в нейрогипофиз, что нередко обнаруживается в гипофизе погибших от рака (Кучеренко).

Функциональные изменения гипофиза, часто наблюдаемые у больных раком, заключаются в избыточном выделении гипофизарных гормонов—гипофизарных веществ, активных для щитовидной и половых желез, для пигментных клеток.

Влияние гипофиза на железы. Под влиянием гипофизарного гормона железы увеличиваются размером. Наоборот, для гипофизарной недостаточности, экспериментальной и клинической, характерно уменьшение размера желез, наряду с общей спланхномикрией.

В условии искусственной гипергормонизации у крысы увеличиваются все внутренности, особенно **печень**. Это увеличение представляет собой настоящую гиперплазию, т. е. увеличение числа клеток при сохранении их нормальной структуры и нормального расположения (Lee, Fraeman). Введение гипофизарного гормона свинке усиливает секрецию желчи. Реакция длится 4—8 часов, когда усиление желчеотделения достигает 85% (Hutchin, Turner).

Искусственная гипергормонизация увеличивает размер **зобной железы**. Наоборот, у гипофизэктомированных животных зобная железа подвергается преждевременной инволюции (Houssay, Ascolo, Lascano-Gonzalez, Капран).

Паращитовидная железа подчиняется общему правилу в ее взаимоотношении с гипофизом, т. е. она приходит в атрофическое состояние в условии гипофизарной недостаточности и в состояние гиперфункции и гипертрофии в условии гипофизарной гипергормонизации. Атрофия паращитовидных желез после гипофизэктомии описана у пресмыкающихся, у крыс (Smith), у собак (Koster, Geesink, Houssay, Biasotti, Gonsale). Уже через пять дней после гипофизэктомии в паращитовидной железе наступают изменения. Эпителиальные клетки становятся мелкими, темными. Они постепенно теряют правильность очертания и зернистость. Среди них появляются сильно ацидофильные элементы, которых нет в нормальной паращитовидной железе (Houssay, Sammartino). Железа имеет вид железы гипофункционирующей. Соответственно угнетению паратиреоидной секреции, содержание кальция в крови уменьшается (Evans), зубные альвеолы зарастают, как при хронической паратиреоидной недостаточности (Shur, Von Dyke).

После введения гипофизарного экстракта паращитовидная железа увеличивается размером и гиперемирруется. Она состоит главным образом из светлых, отчетливо обрисованных клеток с крупным, эксцентрично расположенным ядром. Темные клетки остаются в виде узкого ободка на периферии железы. Это—клетки с тонкозернистой протоплазмой и с небольшим, компактным, центрально расположенным ядром. Оксифильные клетки, т. е. самые крупные из всех паратиреоидных клеток, содержащие маленькое ядро и грубую зернистость в протоплазме, после введения гипофизарного гормона исчезают. Гиперплазированная паращитовидная железа принимает аденоматозный вид. Подобный вид она имеет у больных

остеопорозом. Гиперплазированная под влиянием гипофизарного гормона паращитовидная железа несколько напоминает вид, который принимает эпителиальное тельце в норме в период формирования скелета. Гиперсекреторное состояние паращитовидной железы влечет за собой увеличение концентрации кальция в крови (Anselmino, Hoffmann). Если причина гиперкальцемии есть гиперсекреторное состояние паращитовидной железы, то понятно, что у паратиреоидэктомированного животного гипофизарный гормон не только не вызывает гиперкальцемии, но и не выравнивает паратиреопривной гипокальцемии. Активное для паращитовидной железы вещество извлекается из гипофиза водой и осаждается спиртом. Оно не проходит через ультрафильтр.

У человека гиперпитуитаризм, обусловленный гипофизарной аденомой, нередко сопровождается общей декальцинацией костей, остеопорозом с склонностью к множественным переломам костей, с характерным искривлением позвоночника, с гиперкальцемией, т. е. с чертами гиперпаратиреозидизма. Паращитовидная железа в таких случаях оказывается гиперплазированной (Cushing). В ряде клинических случаев остеопороза на вскрытии были обнаружены аденомы в паращитовидных железах и в гипофизе (Schmorl, Molineux, Erdheim, Lloyd).

Из всех этих данных родилось утверждение не только о паратиреотропном влиянии гипофиза, но и об образовании в нем специфического самостоятельного гормона для паращитовидной железы — паратиреотропного гормона.

Щитовидная железа, как и все прочие железы, в своей функции и структуре связана с функцией гипофиза. Она приходит в состояние атрофии и бездеятельности при гипофизарной недостаточности и в состояние гиперфункции и гипертрофии при гипофизарной гиперфункции и при искусственной гипофизарной гипергормонизации. Данные о значении гипофиза для щитовидной железы приведены в главе «Щитовидная железа».

Поджелудочная железа. Поджелудочная железа подвержена влияниям гипофиза, как и другие железы, т. е. впадает в состояние атрофии и недеятельности при гипофизарной недостаточности и в состояние гиперплазии и избыточной активности при гипофизарной гипергормонизации. (Более детальные данные о значении гипофиза для поджелудочной железы приведены в главе о поджелудочной железе.)

Надпочечники. Значение гипофиза для надпочечников то же, что и для других тканей: угнетение ростовых, регенераторных и секреторных процессов в надпочечниках на фоне гипопитуитаризма и усиление ростовых, регенераторных и

секреторных процессов на фоне гиперпитуитаризма (данные о значении гипофиза для надпочечников приведены в главе о надпочечниках).

Данные о значении гипофиза для половых желез—см. „Половые железы“.

Влияние гипофиза на молочную железу. Молочная железа в своем росте и в функции подчиняется гипофизу так же, как и остальные железы, т. е. гипофизарный гормон есть необходимый фактор ее правильного развития и функции. Как и прочие железы, молочная железа приходит в состояние атрофии и не деятельности после гипофизэктомии. По отношению к молочной железе положение после гипофизэктомии еще отягчается тем, что половая железа, тоже имеющая важное значение для развития и поддержания молочной железы, тоже приходит после гипофизэктомии в состояние атрофии и не деятельности, т. е. по отношению к молочной железе после гипофизэктомии выпадают и стимулирующий ее гипофизарный ростовой гормон и стимулирующий ее женский половой гормон. У молодых животных, у которых молочная железа еще не развилась, гипофизэктомия препятствует ее нормальному развитию. У взрослых животных гипофизэктомия вызывает атрофию молочной железы. У животных в состоянии лактации гипофизэктомия прекращает лактацию.

Введение гипофизарных препаратов может вызвать секреторную реакцию в молочной железе. Так, под влиянием гипофизарных препаратов у крольчихи начинается лактация после ложного оплодотворения (Stricker, Grüter). Гормон гипофиза, вызывающий лактацию, был назван Riddle'м и Bates'ом „пролактином“. После открытия лактогенного свойства гипофиза было предложено довольно большое количество способов для оценки лактогенности отдельных гипофизарных препаратов. Чаще всего для этого используется морфологическая картина молочной железы. Stricker и Grüter рекомендовали использовать молочную железу крольчихи после овуляции в период активности желтого тела, т. е. когда молочная железа достаточно сенсibilизирована к гипофизарному влиянию обоими половыми гормонами. Goldner и Turner пользовались молочной железой при ложной беременности, что позволяет избежать влияния на нее плодов. Corner использовал молочную железу взрослой кастрированной крольчихи, Nelson и Pfiffner—железу нормальной и кастрированной крольчихи, Nelson—железу гипофизэктомированной и беременной самки. Лактогенные гипофизарные препараты вызывают своеобразную реакцию в зобе голубя в виде гиперплазии, мацерации и слущивания эпителия (Riddle, Bauder, Llyons, Page). Метод оказался достаточно чувствительным для выявления лакто-

генного гормона в крови и в моче. После введения лактогенного гормона в голубином зобе начинаются секреция и десквамация эпителия, что можно видеть на мазках, взятых из зоба. Такое изменение состава мазка наступает раньше и от меньшего количества гипофизарного гормона, чем изменение в морфологической картине слизистой оболочки самого зоба (Walle). Однако, дальнейшее исследование Riddle'я, предложившего реакцию голубиного зоба для стандартизации лактогенной способности гипофизарных препаратов, проведенное вместе с Lehr'ом и Bates'ом, показало эту реакцию не специфичной именно для лактогенного гипофизарного гормона. Секреция зоба возникает под влиянием многих неорганических и органических соединений, не имеющих отношения к гипофизу. Например, секреция возникает под влиянием танина и гистамина. Число митозов в слизистой оболочке зоба увеличивается от введения лактогенного гипофизарного экстракта. Но оно, хотя и позже, чем после введения гипофизарного препарата, увеличивается от ранения кожи, от подкожного введения воды, воздуха, даже физиологического раствора поваренной соли. От этих раздражителей изменения в слизистой оболочке зоба бывают умеренными. Но если после этих раздражителей голубю ввести еще что-нибудь неспецифическое—какую-нибудь кислоту, ацетон, глюконат натрия, гидрохлорид аммония, этиловый или бутиловый спирт, крезол, формальдегид, гидрохинон, желчь,—зоб увеличивается заметно макроскопически. Микроскопически обнаруживается увеличение числа делящихся клеток, как после введения гипофизарного лактогенного гормона. Так же действует введение гистамина, таурохолата натрия, андростерона. Многие из гипофизарных препаратов, активных для молочной железы, могут содержать эти примеси. С другой стороны, сыворотка молочных коров и лошадей, содержащая лактогенный гормон, судя по влиянию ее на молочную железу, при введении ее в мышцы голубя реакции в зобе не вызывает. Для того чтобы вызвать реакцию такой сывороткой, ее приходится вводить непосредственно в зоб (Leblond).

Gomez и Turner находили в гипофизе два маммогенных фактора—один необходимый для роста трубчатых образований, другой—для альвеолярной части молочной железы. Первый выделяется из гипофиза с липоидной фракцией (Lewis, Turner). Образование его гипофизом диктуется влиянием эстрогена, причем эстроген собственный и введенный влияют одинаково. Второй маммоген, влияющий на альвеолярную часть молочной железы, вырабатывается гипофизом под влиянием эстрогена и прогестерона. Misner, Turner и Bergman

альвеолярный фактор считают белком. Однако, Gomez экстрагировал из гипофиза нечто, вызывающее рост железистых ходов молочной железы, спиртом и эфиром, что противоречит его белковой природе. Такой экстракт, не проявляя других свойств гипофизарных гормонов и даже не влияя лактогенно, действует избирательно на эпителий трубчатых ходов молочной железы.

Для того, чтобы лактогенный гипофизарный препарат вызвал лактацию, необходима предварительная сенсibilизация молочной железы эстрогенным гормоном. После такой сенсibilизации лактация возникает у самцов, у кастрированных и у гипофизэктомированных самок.

Лактоген, или пролактин продляет натуральный лактационный период и усиливает лактацию, начавшуюся спонтанно. Активное вещество, вырабатываемое гипофизом, переходит в кровь. Так, Chausselat ликвидировал у женщин недостаток лактации сывороткой молочных коров и лошадей. Вне периода лактации сыворотка коровы и лошади на лактацию не влияет. Лактогенное свойство приобретает сыворотка крольчихи во время кормления детенышей (Turner, Gomez).

В гипофизе неполовозрелой мыши лактогенного гормона немного. С наступлением беременности содержание его почти удваивается. Увеличение это прогрессирует в течение всей беременности и в течение нескольких дней после родов. У крысы, свинки и крольчихи наступление беременности не вызывает изменения содержания лактогенного гормона в гипофизе. Содержание его в гипофизе этих животных заметно увеличивается только после родов. Однако, изменения содержания лактогенного гормона в гипофизе не соответствуют ни времени, ни интенсивности лактации. Например, у мыши во второй половине беременности, когда лактации нет, в гипофизе обнаруживается в 2,5 раза больше гормона, чем у мыши инфантильной. Через 20 дней после родов, хотя лактация продолжается, в гипофизе оказывается значительно меньше лактогенного гормона, чем во время беременности, — всего на 38% больше, чем в гипофизе инфантильной мыши (Hurst, Turner). С другой стороны, искусственной гипергормонизацией, введением лактогенного гормона длительной лактации поддержать не удастся. Лактация прекращается вскоре после своего срока, несмотря на продолжающееся введение лактогенного гормона.

Молочная железа во время беременности готовится к секреции. Почему, несмотря на эту подготовку, несмотря на воздействие на нее и половых и гипофизарных гормонов, молочная железа начинает секреторную деятельность только после родов? В 1929 г. Stricker и Grüter нашли в гипофизе

еще одно специальное соединение, препятствующее началу секреции молочной железы, приведенной в секреторную готовность половым гормоном. Наличие этого вещества в гипофизе было подтверждено Corner'ом, Pfiffner'ом, Nelson'ом, Asdal'ем, Gardner'ом, Turner'ом. Раньше считалось, что лактация во время беременности не наступает потому, что избыток половых гормонов препятствует выделению гипофизарного гормона, необходимого для начала секреции молочной железы. Действительно, большими количествами эстрогена можно ограничить или даже совсем прервать уже начавшуюся лактацию у свинки, мыши, крысы, козы, коровы. Натуральные и искусственные эстрогены применяются для остановки лактации у женщины. Однако, дальнейшее исследование показало, что дело с взаимоотношениями гипофиза, яичника и молочной железы не так просто. Так, у крольчихи эстроген лактации не прекращает. Он не прекращает и искусственно вызванной лактации у крысы. Большие дозы эстрогена неблагоприятно влияют на животное и могут влиять на лактацию не специфично, но путем общего неблагоприятного или токсического влияния на кормящее животное. Торможение образования гипофизарного лактогенного гормона во время беременности тоже оказалось неверным. У крольчихи в случае наступления новой беременности во время лактации образование молока не прекращается, хотя эстрогена в ее организме не меньше, чем при беременности без лактации. Исследование гипофиза на содержание в нем лактогенного гормона и на изменения этого содержания под влиянием половых гормонов показало, что лактационное свойство гипофиза от введения половых гормонов, наоборот, увеличивается. Так, Reese и Turner находили в гипофизе крысы самки и самца больше лактогенного гормона после введения тестостерона и диэтилстильбэстрола. Пропионат тестостерона увеличивает содержание лактогенного гормона в гипофизе на 40%, диэтилстильбэстрол—на 226% у крысы и на 438% у свинки. От введения диэтилстильбэстрола в гипофизе половозрелой свинки лактогенного гормона оказывается больше, чем в гипофизе взрослой свинки во время спонтанной лактации. У крысы содержание лактогенного гормона увеличивается в проэстральном и в эстральном периоде, когда происходят образование и выделение из яичника полового гормона. В это время лактогенного гормона в гипофизе больше, чем в диэстральном и в метэстральном периодах. Гипофиз свинки тоже обогащается лактогенным гормоном в эстральную фазу, по сравнению с фазой диэстральной. Содержание лактогенного гормона уменьшается после кастрации и увеличивается во время полового созревания. Meites и Turner считают, что

фактором, препятствующим лактации во время беременности, когда молочная железа подготовлена к секреции, является прогестерон. Однако, если прогестерон препятствует образованию лактогенного гормона гипофизом, то почему же все-таки его в гипофизе больше во время беременности и почему он все-таки не может вызвать молочную железу к лактации и начинает вызывать ее к секреции только после родов, когда увеличение содержания лактогенного гормона уже незначительно?

Итак, по отношению к различным железам гипофиз, согласно представлению современной эндокринологии, образует по крайней мере 19 специальных гормонов (не считая многих прочих гормонов, приписываемых гипофизу, и не считая таких „гормонов“, как вещества, действующие на печень и на пищеварительные железы): два гормона для поджелудочной железы—панкреатропный и диабетогенный; паратиреоидный гормон; два гормона для щитовидной железы—тиреотропный и тормозящий щитовидную железу; кортикотропный гормон; адренотропный гормон; пять гормонов для женской половой железы—пролан А, пролан В, фактор, сенсibiliзирующий к гонадотропному гормону, активатор пролана, или гонадостимулин С, фактор, способствующий через влияние на половую железу, разрыхлению симфиза; два гормона для мужской половой железы—один для поддержания сперматогенного эпителия, другой для поддержания интерстициальной ткани; четыре гормона для молочной железы—один для роста трубчатых ходов (маммоген I), другой для роста альвеолярной ткани (маммоген II), третий для секреции, или лактоген, или пролактин, четвертый для несекреции. Однако, этот перечень ограничивается только железами внутренней секреции и молочной железой. Но ведь все прочие железы тоже связаны с гипофизом. Они тоже приходят в состояние атрофии и не деятельности при гипофизарной недостаточности. Достаточно вспомнить сухую, лишенную пота и кожного сала кожу больных кахексией Simmonds'a. По отношению ко всем перечисленным железам влияние гипофиза всегда оказывается однотипным. Это всегда атрофия и не деятельность при недостаточной и всегда стимуляция (за исключением трех сомнительных тормозящих факторов) в условии энергичной деятельности гипофиза. То же должно сказать и относительно ряда гормонов, приписываемых гипофизу, влияющих на обмен веществ. Влияние гипофиза на обмен однотипно: это всегда торможение обменных процессов при гипофизарной недостаточности и стимуляция в условии гипофизарной гипергормонизации. Не правильнее ли было бы все это множество гормонов, приписываемых одному гипофизу, отнести не за

счет выработки различных гормонов, но за счет различной реакции отдельных органов на одно и то же соединение — на один и тот же ростовый гормон, усиливающий пролиферативные и обменные процессы, стимулирующий нормальную прозоплазию всех клеток, за что Богомолец и предложил назвать его „прозоплазином“?

Значение гипофиза для двигательных реакций. О некоторых двигательных реакциях, возникающих или усиливающихся под влиянием гипофизарного гормона, было сказано в разделе о влиянии гипофиза на пигментацию. Некоторые гипофизарные препараты являются стимулятором двигательной реакции со стороны пигментных клеток. У всех видов животных влияние гипофизарного гормона, непосредственное или осуществляющееся при участии иннервации, однотипно. Это — экспансия, расширение пигментных клеток с разбрасыванием отростков и с распространением пигментных зерен по всей протоплазме хроматофора.

Сходно влияет гипофиз на **белые кровяные тельца**. Фагоцитарная активность лейкоцитов крови и экссудата увеличивается под влиянием гипофизарных препаратов. Особенно заметно это увеличение на фоне угнетения подвижности лейкоцитов и фагоцитарной активности их, вызванных гипофизэктомией.

Питуитрин усиливает движения желудка (Российский). Старые данные показали, что в изолированной кишке под влиянием вытяжек гипофиза после короткого периода понижения тонуса и ограничения движений наблюдается значительное повышение тонуса и подвижности (Bayer, Peter). Амплитуда сокращений изолированной кишки кролика увеличивается до 10-кратной. В отрезке изолированной кишки, в котором спонтанные сокращения прекратились, гипофизарный экстракт снова вызывает контрактильную реакцию. По поводу влияния гипофиза на сократительные реакции кишечника Biedl написал: „начальное ослабление ритмических сокращений кишечника не может быть приписано параличу двигательных автономных нервов, так как в этой фазе имеется нормальная или даже усиленная возбудимость по отношению к пилокарпину, который действует не через ганглии и автономно вызывает раздражение. Скорее надо допустить возбуждение симпатических приводящих элементов, причем место действия надо искать в направлении к центру от мионеврального соединения, так как препараты кишок, максимально заторможенные питуитрином, подвергаются под влиянием адреналина еще дальнейшему расслаблению, тогда как кишки, находящиеся под максимальным действием адреналина, не обнаруживают дальнейшего уменьшения тонуса под влиянием питуитрина. Но следующее за симпатическим торможением увеличение пери-

стальтики при уменьшении перистальтики надо приписать не параличу симпатических торможений, а возбуждению автономных аппаратов (Auerbach'овское сплетение и постганглионарные волокна). В пользу этого говорит отношение к атропину, который может парализовать эти вторичные явления раздражения, причем получаются те же соотношения, как и при автономном раздражающем действии пилокарпина“.

Гипофизарные вытяжки повышают тонус и сократительность мышц мочевого пузыря. Особенно заметно повышается чувствительность мышц пузыря к нервному воздействию.

Весьма чувствительна к возбуждающему влиянию гипофиза матка. Влияние это двояко. Во-первых, гипофизарный гормон приводит мышцы матки в состояние сильного и длительного сокращения. Во-вторых, гипофизарный гормон делает матку более чувствительной к нервным раздражениям. Изолированная матка свинки, дающая спонтанные более или менее ритмические сокращения, на прибавление питуитрина реагирует повышением тонуса. Иногда это повышение тонуса столь значительно, что оно препятствует сокращениям. Матка как бы застывает в резко контрагированном состоянии. Особенно чувствительны к гипофизарному влиянию матка беременная и матка, приведенная в прегравидное состояние половыми гормонами. Матка, атрофированная вследствие кастрации, к питуитрину чувствительность частично теряет. Это влияние на матку называется окситотичным действием гипофиза, обусловленным гормоном окситоцином.

Некоторые исследователи находили увеличение содержания окситоцина в крови в конце беременности и даже приписывали накоплению его известное значение для механизма родов. Некоторые исследователи с избытком окситоцина связывают возникновение токсикозов беременности, особенно токсикозов, сопровождающихся олигурией и повышением артериального давления. Однако, сыворотка рожиц после нормальной и после патологической беременности не вызывает сокращения изолированной человеческой матки (Lackner, Tulsky). Но в изолированной матке свинки сыворотка беременных и рожиц вызывает отчетливую сократительную реакцию (Fontès, Fiqueroa-Dasas). Но Domret не находил увеличения содержания окситотичного вещества в крови в конце беременности и при родах. Правда, сыворотка рожиц вызывает сокращение изолированной матки свинки. Но так же действует сыворотка и небеременных женщин и мужчин. Окситотичное вещество обнаруживается в небольшом количестве в спинномозговой жидкости.

Окситотичное вещество из гипофиза собаки и рогатого скота извлекается водой, солевым раствором, разведенной

кислотой, сывороткой. Из кислого экстракта гормон переходит в ультрафильтрат, как показало испытание с изолированной маткой. Но при экстрагировании соевым раствором и сывороткой активное для матки вещество в ультрафильтрат не переходит. Подкисление этих экстрактов до pH 4 освобождает в них гормон и делает его доступным ультрафильтрации. Гормон, связанный в сыворотке и в соевом растворе, действует на изолированную матку более медленно и более длительно (Brown, Schneider). Прохождение через ультрафильтр свидетельствует о небольшом размере гормональной молекулы. По взаимоотношению гормона с ферментами, он оказывается каким-то дериватом белка. Растительные ферменты, как папаин, дрожжевая дипептидаза и аминополипептидаза (Gulland, MacRae), и животные ферменты, как панкреатический трипсин (Dudley, Thorpe) и кишечный эрепсин (Dudley, Dale), почти полностью инактивируют его. По данным Freudenberg'a, окситоцин разрушается папаином и трипсином, но не эрепсином. Судя по дифузионной способности, величина молекулы окситоцина должна быть близкой к величине молекулы метиленовой синьки (Smith, Mellorsky). Gulland и Newton, на основании данных дифузии и адсорбции, допускают белковую структуру окситоцина. Но молекулярный вес его слишком мал (600), что делает сомнительной его белковую природу (Kamm). Аргиназа и пролиназа на окситоцин не действуют. Пепсин тоже не действует, что тоже делает сомнительной белковую природу окситоцина (Gulland, MacRae). Восстановление гормона сероводородом вдвое уменьшает его активность. Окисление метиленовой синькой восстановленного гормона возвращает ему активность. Активность окситоцина уменьшается под влиянием каталитического и электролитического водорода. Гормон, частично инактивированный такой редукцией, реактивируется под влиянием воздуха, как гормон, инактивированный сероводородом, реактивируется после анаэробного удаления сероводорода (Gulland, Randall). Sullivan и Smith связывали активность гормона с присутствием в нем серы. Однако, Gulland и Randall бисульфидных связей в нем не нашли. Сульфит и цианид натрия необратимо его инактивируют. Иод понижает, хлор целиком уничтожает его активность.

Гипофиз оказывает влияние на сердце. Ритм сердца после введения животному нейрогипофизарного гормона становится более медленным, амплитуда сокращения более высокой. Эта реакция наблюдается и *in situ* на нетронутом сердце, и на сердце, отделенном от центров блуждающего нерва, и на сердце изолированном (Heldboom, Allen, Cleghorn, Herring). Сокращение сердца увеличивается раньше, чем повышается кровяное давление. Ударный объем увеличивается. В период повышения

артериального давления ударный объем или остается увеличенным, или возвращается к исходному уровню. То, что он не уменьшается, несмотря на повышение артериального давления, свидетельствует об увеличении силы сердца.

Гипофизарный вазопрессин, вызывающий у кролика и у свинки повышение артериального давления со стойким сосудистым спазмом, весьма неблагоприятно влияет на сердце. Микроскопия сердца таких гипертонизированных животных выявляет в нем воспаление, жирную дегенерацию, отек, исчезновение поперечной исчерченности (Scheps).

Гипофиз оказывает влияние на **сосуды**. Первые данные о влиянии гипофиза на кровообращение принадлежат Циону, который подвергал гипофиз механическому и химическому раздражению. К его данным отнеслись сначала скептически, потому что повышение кровяного давления от электрического раздражения гипофиза оказалось непостоянным. Во многих случаях эффект зависел, возможно, от раздражения не гипофиза, но основания мозга. Livon объявил гипофиз вообще электрически невозбудимым. Экстракты гипофиза при ввеном введении повышают артериальное давление, о чем писали еще Oliver и Schaefer. Реакция несколько более длительна и значительно менее интенсивна, чем реакция на адреналин. Гипертоническое влияние гипофизарных препаратов сохраняется и после перерезки спинного мозга и после изоляции какой-нибудь сосудистой области, т. е. гипофизарные препараты влияют на сосуды периферически. Это указание Oliver'a и Schaefer'a было подтверждено дальнейшими многочисленными исследованиями. Howel локализовал образование вещества, действующего на сосуды, в нервной доле гипофиза. Цион признавал существование в гипофизе двух начал, имеющих значение для кровяного давления. Первое, названное им гипофизином, усиливает амплитуду биения сердца. Второе подавляет влияние депрессорных нервов. Плетисмография ряда органов позволяет гипертонизирующее влияние гипофиза связать с его спазмирующим влиянием на сосуды (Hallion, Cargion). Вазопрессин вызывает сокращение и капилляров (Dietel).

Нейрогипофизарный питуитрин повышает давление у кошки на 40—60 мм ртутного столба. Гипертонизирующий гипофизарный препарат, называемый вазопрессином, при парентеральном введении вызывает у кролика стойкий спазм артерий. Сужение просвета артерий видно и на микроскопических препаратах, взятых от кролика, гипертонизированного вазопрессином. Таково же влияние вазопрессина на артерии свинки (Scheps). Введение питуитрина в заднюю мозговую ямку вызывает повышение давления на несколько сантиметров ртути (Heller, Kusinoki, Bouckaert). Контрольные исследования

с введением гипофизарного препарата в субталамическую область и с введением нейрогипофизарного экстракта в зрительный бугор показали такие манипуляции по отношению к давлению индифферентными. Гипертонии они не вызывают. Наоборот, субокупитальное введение нейрогипофизарного экстракта вызывает быструю гипертоническую реакцию. Van Bogaert считает нейрогипофизарный гормон физиологическим раздражителем ретрогипофизарной области. Выделяя секрет в третий желудочек, гипофиз центральным нервным путем действует на кровяное давление. Таким путем вызывается, по мнению Van Bogaert'a, гипертония, часто наблюдаемая у акромегалов.

Большой интерес представляет собой вопрос о значении гипофизарного гормона, действующего на сосуды в патогенезе клинических сосудистых заболеваний, как гипертония, склероз. С одной стороны, эксперимент показал несомненное влияние гипофиза на сосудистый тонус у животных и токсическое влияние избытка гипофизарного гормона на сосуды. С другой стороны, изменения кровяного давления свойственны большим нарушениями функции гипофиза в виде гипотонии при гипопитуитаризме и гипертонии при гиперпитуитаризме и диспитуитаризме. Низкое артериальное давление — один из постоянных спутников болезни Simmonds'a, и высокое артериальное давление — один из постоянных спутников болезни Cushing'a и акромегалии. Повторное введение питуитрина способствует развитию склероза у кролика (Möhlrig, Osius). Секционный материал показал почти постоянные склеротические изменения у погибших от болезни Cushing'a и от акромегалии. Эти оба заболевания характеризуются высоким кровяным давлением. Однако, и акромегалия и болезнь Cushing'a представляют собой заболевания передней доли гипофиза, тогда как гипертонизирующего вещества в передней доле нет. Гипертонизирующие препараты получают из нейрогипофиза. Cushing в патогенезе эссенциальной и экламптической гипертонии большое значение приписывал не самим изменениям в передней доле, но перемещению базофильных клеток, размножающихся в прегипофизе в избытке, в нервную долю. Действительно, такие перемещения нередко обнаруживаются в гипофизе при эссенциальной гипертонии (Bergfeld). Такая же миграция базофильных элементов в нейрогипофиз описана при злокачественной нефрогенной гипертонии (Ahlström). Mercano, исследовав 49 гипофизов от людей с высоким артериальным давлением, видел частый переход базофильных клеток из передней доли в нейрогипофиз, особенно частый в случаях гипертонии эссенциальной. Из 7 случаев гипертонии, исследованных Berblinger'ом, базофильная миграция была обнаружена во всех случаях.

Казалось бы, эти данные дают ключ к пониманию роли гипофиза в гипертонической болезни. Van Bogaert и Van Baarle даже написали, что среди многих теорий происхождения артериальной гипертонии теория гипофизарного происхождения кажется им наиболее привлекательной. Однако, дальнейшее накопление материала принесло разочарование. Во-первых, выяснилось, что базофильная миграция в нейрогипофиз, хотя и нередкий, но непостоянный спутник гипертонии. Во-вторых, было найдено немало случаев базофильной миграции без гипертонии. Так, Spark в 189 гипофизах, из которых 70 принадлежали гипертоникам, нашел число базофильных элементов, при распределении материала по возрастным группам, у гипертоников и у негипертоников одинаковым. По данным Scriba, перемещение базофильных элементов при высоком и при нормальном кровяном давлении бывает одинаково часто. Bergfeld и Messen исследовали 72 гипофиза, из которых 17 принадлежали больным почечной и genuинной гипертонией. Из девяти случаев genuинной гипертонии перемещение базофильных элементов в нейрогипофиз в пяти случаях было ясно выраженным, в трех—слабо выраженным. В одном случае такого перемещения не было. Из 50 гипофизов от больных без повышения давления перемещение было обнаружено в 2 случаях. Материал Ahlström'a делает еще более сомнительной теорию о значении базофильной миграции в генезе гипертонии. Эти авторы исследовали гистологически 25 гипофизов от гипертонических субъектов и 31—от нормотонических. В гипофизах от гипертонических субъектов базофильная миграция была выявлена чаще, чем в гипофизах от нормотонических. Однако, случаи гипертонии без перемещения базофильных клеток из передней доли в нейрогипофиз свидетельствуют против значения базофильной инфильтрации, как морфологического проявления гиперпродукции вазопрессорного гормона. Утверждение Anselmino и Hoffmann'a об избыточной продукции прессорного гормона при эклампсии не подтвердилось. Базофильная инфильтрация была обнаружена не только при гипертоническом состоянии, но и при разных других патологических состояниях—при интерстициальном нефрите (Scubiszewski), при конституциональном ожирении (Zeynep), при бронзовом диабете (Silbert), при прогрессивной липодистрофии (Marburg), при аддисоновой болезни (Crooke, Russel).

Для гипопитуитарного состояния характерно не только низкое артериальное давление, но и плохая приспособляемость к агентам, понижающим или могущим понизить давление. У гипофизарно кахектичных больных с их плохой приспособляемостью сосудов и с плохой способностью к гипертонической реакции даже незначительное мышечное напряжение

может вызвать падение кровяного давления до бессознательного состояния (Schellong). У гипофизектомированной собаки давление понижено. После выпуска крови по 1,5 см³ на 100 г веса собаки, которое у нормального животного вызывает кратковременное и неглубокое падение кровяного давления, у собаки гипофизектомированной наступает глубокая и медленно выравнивающаяся гипотония (Braun-Manender).

Помимо непосредственного влияния нейрогипофизарного гормона на сосуды, помимо возможного физиологического влияния его через посредство нервных центров, не исключена возможность токсического влияния избытка нейрогипофизарного гормона путем вредного влияния его на почку. В почке свинки после введения токсических доз гипофизина обнаруживаются сильная гиперемия, набухание, гиалиновая дегенерация канальцев (Fauvet). Сосуды почки подвергаются омертвлению, часто разрываются. Излившаяся кровь гемолизируется. Канальцы закупориваются гиалиновыми пробками. Микроскопическая картина почки такого животного, отравленного большой дозой нейрогипофизарного гормона, напоминает картину, обнаруживаемую в почке погибших от токсикоза беременности (Vegh, Pallos). Sheps наблюдал в почке свинки после введения большого количества нейрогипофизарного гормона гиперемию, некоторую лимфатическую инфильтрацию клубочков, паренхиматозную и жирную дегенерацию, иногда некроз и десквамацию эпителия канальцев, особенно канальцев извитых. Однако, этот автор считает описанные изменения неспецифичными и относит их к разряду изменений „банально-токсических“.

Двигательные реакции, вызываемые активными нейрогипофизарными экстрактами, — усиление моторики желудка, повышение тонуса и сократительности кишки, контракция, повышение тонуса и чувствительности к тонизирующим агентам мышц мочевого пузыря и матки, увеличение силы сокращения сердца, сокращение капилляров и артерий, т. е. по отношению к различным мышечным органам влияние нейрогипофизарных препаратов является однотипным: всегда это увеличение сократительности и чувствительности к контрагирующим воздействиям. Это делает весьма вероятным предположение, что эти активные нейрогипофизарные препараты содержат не набор гормонов для матки, для сосудов, для сенсibilизации и пр., но один гормон, возбуждающий сократительные элементы.

Современная эндокринология приписывает гипофизу выработку по крайней мере 41 гормона. Недаром Cushing назвал гипофиз „железа-хозяйка“. Даже столь сложные функции, как проявление высшей нервной деятельности, как эмоциональная жизнь, как чувство материнства (MacQuenn, Sheard, Wiesner,

Williams, Riddle, Lehr, Bates) приписываются гипофизу. Гипофиз, согласно современным представлениям, вырабатывает такие гормоны: 1) диуретический, 2) антидиуретический, 3) диабетогенный, 4) антиинсулярный, 5) гликотропный, 6) кетогенный, 7) липотропный, 8) ростовый, 9) гемотропный, 10) меланофорный, 11) эритрофорный, 12) гликостатический, 13) способствующий ретенции азота, 14) оцитотин, или орастин, 15) питрессин, 16) тонефин, 17) вазопрессин, 18) ретропический фактор, или фактор, стимулирующий соединительную ткань, 19) панкреатропный, 20) паратиреотропный, 21) тиреотропный, 22) гормон, тормозящий щитовидную железу, 23) адренотропный гормон, 24) кортикотропный, 25) пролан А, 26) пролан В, 27) сенсibiliзирующий фолликулы фактор Lipschütz'a, 28) гормон, стимулирующий сперматогенез, 29) гормон, поддерживающий тестикулярную интерстициальную ткань, 30) гормон антагонистичный гормону, стимулирующему фолликулы, 31) активатор пролана Evans'a, или гонадостимулин C Rivoire'a, 32) гормон, способствующий разрыхлению симфиза перед родами, 33) маммоген I, 34) маммоген II, 35) лактоген, или пролактин, 36) гормон, тормозящий секрецию молока во время беременности, 37) селезеночный фактор Perla и Marmorston, 38) специфический метаболический принцип Collip'a, 39) хондротропный гормон, 40) антитоксический гормон Моисеева и Тонких, 41) бромсодержащий гормон Zondek'a.

Помимо такой массы гормонов в таком маленьком органе, как мозговой придаток, может показаться удивительным, что влияние всех гормонов нейрогипофиза однотипно, и влияние всех гормонов передней доли (за немногими исключениями) однотипно. Для гормонов (гормона?) нейрогипофиза влияние сводится к двигательной реакции, к возбуждению контрактных элементов — лейкоцитов, хроматофоров, мышц. Для гормонов (гормона?) передней доли гипофиза это есть прозопластическое влияние, т. е. гипертрофия и усиление функции, выполняемой данным органом. Не делают ли эндокринологи ошибки, принимая индивидуальную реакцию каждого исполнительного органа на одно и то же гормональное раздражение за доказательство существования многих гормонов? Не правильнее ли было бы признать, что нейрогипофиз образует один гормон — двигательный — и прегипофиз образует один гормон — ростовый, или прозопластический, или прозоплазин, как его назвал Богомолец?

Взаимоотношение гипофиза и нервной системы

Чрезвычайно интересен, но, к сожалению, недостаточно разработан вопрос о взаимоотношении гипофиза с нервной

системой. В предыдущем изложении не раз упоминалось об этом взаимоотношении. Наличие нервных клеток в задней доле гипофиза, масса нервных волокон, соединяющих гипофиз с серым бугром и с гипоталамической областью, перемещение гипофизарного коллоида по направлению к мозгу и обнаружение его в мозге, в полости третьего желудочка и в спинномозговой жидкости, морфологические изменения нервной системы после удаления гипофиза и после отделения его от серого бугра, морфологические и функциональные изменения гипофиза при нарушении целостности нервных центров, возможность рефлекторного воздействия на гипофиз, часто наблюдаемое изменение в нервной системе после экспериментального удаления гипофиза и при клинической гипофизопатии—свидетельствуют о связи гипофиза с нервной системой настолько тесной, что Roussy и Gourney (1928) написали, что „теперь невозможно разделять исследование функций гипофиза и серого вещества дна третьего желудочка, называемого инфундибулярно-туберальной областью и содержащего важные нуклеарные центры“.

Железистые клетки обнаружены в сером бугре. По описанию De Oliveira e Silva, некоторые нейроны гипоталамических ядер имеют вид железистых сецернирующих элементов. В ретрохиазматических ядрах и в ядрах задней доли серого бугра железистые клетки не найдены. Для клеток серого бугра существуют определенные секреторные циклы с накоплением зернистости, оттесняющей ядро к периферии клетки, с выбрасыванием зернистости, с деградацией гранул, с разжижением протоплазмы. В процессе секреции в клетке образуются включения, после выделения которых остаются вакуолы. Зернистость выходит из такой клетки иногда по капиллярам, иногда по нейрофибриллам. Однако, несмотря на наличие признаков секреции, эти клетки по их структуре и по расположению одних относительно других—настоящие нейроны, т. е. железистая природа в них комбинируется с нервной (De Oliveira e Silva).

Нервные пути, связывающие гипофиз с hypothalamus'ом выходят из nucleus supraopticus. В виде прямого параллельного пучка они проходят ножку. Из nucleus proprius серого бугра и из nucleus paraventricularis тоже выходят пучки нервных волокон, проходящие через ножку в гипофиз.

Повидимому, это—секреторные нервы гипофиза, так как раздражение их вызывает явления усиленной секреции, потом—явления секреторного истощения в гипофизе (Roussy, Mosinger). Нервные приводы из hypothalamus'a частично кончаются в нейрогипофизе, частично проходят нейрогипофиз без перерыва и проникают в интермедиарную и переднюю

доли. У кролика и, возможно, у крысы некоторое количество нервных волокон приходит в гипофиз из каротидного сплетения (Brooks, Gersh).

Каутеризация воронки без повреждения гипофиза вызывает у крысы изменение строения гипофиза в виде уменьшения числа хромофильных, особенно эозинофильных клеток. Крысы, у которых такая каутеризация была произведена в раннем возрасте, отстают в росте. За то время, когда нормальная крыса достигает веса 225 г, каутеризированная крыса достигает только 137 г (M. Sahane, F. Sahane). В доказательство значения повреждения основания мозга и воронки для состояния и функции гипофиза, F. Sahane и M. Sahane приводят несколько клинических случаев. Так, у больного, страдавшего хореей и инфантилизмом и погибшего от пневмонии, было обнаружено хроническое воспаление воронки и основания мозга. У второго больного бывшим энцефалитом была повреждена воронка. Наряду с инфантилизмом и умственной дефектностью у больного соматическое развитие и рост были несовершенными. Третья больная, пережившая воспалительное заболевание мозга, — 22-летняя идиотка с видом и соматическим развитием 12-летней девочки.

Симпатические нервы подходят к гипофизу из верхнего шейного узла. Раздражение симпатического нерва вызывает увеличение числа базофильных клеток и усиленную секрецию коллоида (Collin, Florentin). Симпатическая денервация тоже вызывает некоторое морфологическое изменение в гипофизе. Так, после экстирпации верхнего шейного узла гипофиз сильно гиперемизируется. Эозинофильные элементы из него исчезают. Коллоид в большом количестве переходит в сосуды, в интерстициальную ткань, в нейрогипофиз. В дальнейшем исчезают и цианофильные клетки. В конце концов, весь гипофиз, денервированный симпатически, оказывается хромофобным. Однако, эта потеря гранулированных элементов — явление временное. После некоторого периода в симпатически денервированном гипофизе снова появляются хромофильные — эозинофильные и базофильные — клетки, что сопровождается снова усиленными выработкой и выделением коллоида (Collin, Hennequin). Экстирпация верхнего шейного узла усиливает нейрокритию. При интактной симпатической иннервации коллоид обнаруживается в нервных ядрах воронки, в тангенциальном и паравентрикулярном ядрах, в сером веществе основания *hypothalamus*'а. После экстирпации верхнего шейного узла коллоид распространяется значительно шире. Он доходит до задней доли *hypothalamus*'а, до ядер сосочковых тел, до ольфакторной доли, до ретикулярного вещества *mesencephalon* и *subthalamus* (Roussy, Mosinger).

Изменения условий иннервации изменяют и функциональные свойства гипофиза. Так, раздражение симпатического нерва задерживает выделение гонадотропного гормона. Наоборот, выключение симпатической иннервации вызывает усиленное выделение гонадотропного гормона (Эскин). Гонадотропность гипофиза уменьшается от перерезки ножки. Так, у крольчихи после перерезки гипофизарной ножки прекращается овуляция (Brooks). Однако, несмотря на отсутствие овуляции, яичник крольчихи после перерезки гипофизарной ножки не атрофируется, как он должен был бы атрофироваться в случае отсутствия гипофизарного гормона. У свинки перерезка ножки не нарушает овуляции (Demsey). У кролика самца от перерезки ножки *testis* не меняется (Uotila).

Щитовидная железа у животных с перерезанной гипофизарной ножкой тоже сохраняет нормальный вид. Тиреотропное свойство гипофиза после симпатической денервации, если и изменяется, то временно и незначительно. Таким образом, вряд ли нервная система имеет решающее значение для функции гипофиза. Реактивность гипофиза к гормональным воздействиям тоже после денервации сохраняется. Так, введение тироксина вызывает одинаковое изменение в гипофизе нетронутым и в гипофизе с перерезанной ножкой. Это изменение заключается в увеличении числа эозинофильных и базофильных элементов и в накоплении эозинофильной зернистости. После частичной тиреоидэктомии в гипофизе нетронутым и в гипофизе с перерезанной ножкой наступает одинаковое изменение в виде дегрануляции эозинофильных клеток (Uotila). В гипофизе, пересаженном кастрированному животному, т. е. в гипофизе, лишенном нервных связей, появляются такие же клетки кастрации, как и в гипофизе *in situ*. На введение эстрина гипофиз нетронутый и гипофиз с перерезанной ножкой реагируют одинаково. Они увеличиваются размером. Зернистые элементы подвергаются дегрануляции и вакуолизации (Uotila). Таким образом, денервация и нервное раздражение вызывают некоторые морфологические и функциональные изменения. Но вряд ли для физиологической регуляции функции гипофиза нервная система имеет особенно большое значение.

Секреторная активность гипофиза до некоторой степени подчинена рефлекторным влияниям. Например, пребывание жабы в темноте связано с гиперфункциональным состоянием гипофиза, что выражается экспансией меланофоров. Однако, такого рефлекса, отчетливо выраженного у жабы, нет у лягушки. От пребывания лягушки в темноте меланофоры ее сокращаются. Во-вторых, механизм меланофорного светового рефлекса и у жабы непонятен, потому что темнота есть как раз отсутствие светового раздражения. Может ли отсутствие раздра-

жителя быть „рефлекторным раздражителем“? Stoppani считает, что световое раздражение тормозит выделение меланофорного гормона. Поэтому *bufo arenarum* Hensel принимает светлую окраску при освещении. В крови и в гипофизе такой бледной жабы содержится меньше меланофорного гормона, чем в крови и в гипофизе жабы, пребывающей в темноте.

Раньше было упомянуто о значении светового раздражения глаза для выработки гипофизом гонадотропного гормона, о различном образовании гонадотропного гормона при жизни животного в условиях длительного освещения и при пребывании его в темноте, об изменении гонадотропности гипофиза после лишения животного зрения. Многие авторы признают рефлекторное выбрасывание гонадотропного гормона у млекопитающих. Так, согласно этому утверждению, у крольчихи овуляция происходит вследствие выбрасывания гипофизом гонадотропного гормона, которое совершается рефлекторно (Fee, Parkes, Hill, Feinstein, Friedmann, Makepeace). Однако, путь этого предполагаемого рефлекса неясен. Перерезка симпатического нерва на шее, удаление звездчатого узла не препятствуют овуляции ни у крольчихи (Hinsley, Macrae), ни у кошки (Cannon, Newton, Menkin, Moore). Jores, испытывая изменение гормональной активности гипофиза в условиях освещения и в темноте, нашел уменьшение содержания в нем меланофорного гормона и увеличение содержания вещества, повышающего кровяное давление и сократительность матки в 2—3 раза по сравнению с содержанием этого вещества у животного освещенного. Из этого наблюдения Jores делает замечательный вывод: накопление гипофизарных гормонов в темноте объясняет, почему роды происходят преимущественно ночью и почему диурез уменьшается ночью. Но, во-первых, роды совсем не происходят преимущественно ночью, и диурез не уменьшается ночью. Во-вторых, роженицы не остаются в темноте, так как в случае начавшихся родов в комнате роженицы обыкновенно зажигают лампы. В-третьих, меланофорная реакция, происходящая ночью, связана с уменьшением содержания меланофорного гормона в гипофизе. Если это так, то уменьшение содержания меланофорного гормона в гипофизе можно объяснить ускоренным выделением его из гипофиза. Но содержание оцитотического гормона в гипофизе, согласно утверждению Jores'a, наоборот, увеличивается, т. е. изменение содержания его противоположно изменению содержания меланофорного гормона.

Известно, что при болевом раздражении нередко возникает рефлекторная анурия. Некоторые исследователи и эту рефлекторную анурию приписывают гипофизарному влиянию. „На основании данных об антидиуретическом действии препа-

ратов нейрогофиза и в соответствии с наблюдениями, проведенными над моторно-денервированными мышцами языка при болевых раздражениях (Л. А. Орбели и Д. И. Гвозян, Л. А. Орбели и А. А. Данилов), можно было считать вполне вероятным, что именно гипофиз и является тем органом, рефлекторное раздражение которого ведет к анурии при болевых раздражениях (Л. А. Орбели, Н. И. Михельсон)" (Данилов). Однако, простой и убедительный опыт показал, что лучше не считать „гипофиз именно тем органом . . .“, так как у гипофизектомированных собак болевое раздражение вызывает такую же анурию, как и у контрольных.

Разрушение гипофиза, удаление его, отдаление его от нервной системы вызывают в мозге определенные изменения. После перерезки гипофизарной ножки *nucleus supraopticus* подвергается значительному ретроградному изменению. В паравентрикулярном ядре число нервных клеток уменьшается. Madoun и Ranson описали атрофию паравентрикулярного ядра после перерезки гипофизарной ножки у обезьяны. У нормальной крысы в паравентрикулярном ядре содержатся 2430—3714 нервных клеток. После гипофизектомии это число уменьшается до 1612—2320, т. е. потеря ядром нервных клеток составляет 35%. После неполной гипофизектомии число нервных клеток в паравентрикулярном ядре уменьшается в меньшей степени (Frykman).

Секрет гипофиза, помимо перехода в кровь, частично переходит по капиллярам и по межтканевым пространствам в мозг, где он оказывает непосредственное влияние на центральную нервную систему. Такая нейрокриния свойственна гипофизу рыб (Florentin, Herring, Edinger, Stendall). У жабы нейрокринная секреция коллоида совершается, как у высших животных. Коллоид проникает в спинномозговую жидкость и в интерстициальную ткань мозга. Вообще у земноводных нейрокриния выражена слабее, чем у рыб, птиц и млекопитающих. Но у *bufo vulgaris* в период половой активности можно видеть явления гидроэнцефалокринии, т. е. перехода гормона в спинномозговую жидкость, и явления интерстициальной нейрокринии, которая ограничивается, однако, нейрогофизарной и ретрохиазматической областями. Scharrer описал у жабы проникновение гипофизарного коллоида до преоптического ядра. Но Florentin столь далекого распространения коллоида у жабы не видел. Коллоид, образующийся в интермедиарной части, проникает в нейрогофиз, в воронку и распространяется по направлению к мозгу по ходу сосудов *tractus opticus*. У свинки микроскопическим методом можно проследить поступление коллоида из гипофиза в мягкую мозговую оболочку и в субарахноидальное пространство мамиллярной области (Collin, Oliveire e Silva).

В жидкости четвертого желудочка содержится нейрогипофизарное прессорное вещество (Trendelenburg). В субоципитальной жидкости содержится меланофорный гормон (Inder, Ergardt, Trendelenburg). Из стенок третьего желудочка получается экстракт с интермединным действием (Zondek, Krohn). Таким образом, многочисленные морфологические исследования и некоторые биологические исследования позволяют допустить непосредственное гормональное влияние гипофиза на центральную нервную систему и влияние центральной нервной системы на гипофиз. Однако, дальше начинается преувеличение. Гипофизу приписывается даже такое сложное влияние на нервную систему, как регуляция сна. Zondek и Bier объясняют роль гипофиза в механизме сна образованием специального бромсодержащего гормона, действующего на мозг. У собаки при наркотическом сне содержание брома в гипофизе уменьшается (Werner). Salmon, на основании своего клинического наблюдения, пришел к выводу, что избыток гипофизарного гормона вызывает чрезмерную сонливость, недостаток его — бессонницу. Однако, если бы это было правильно, клинический гипопитуитаризм должен был бы характеризоваться бессонницей. Но бессонница совсем не постоянна при разных формах гипофизарной недостаточности. Она может быть у таких больных, как у людей с полноценным гипофизом, как у всяких людей. Но скорее наоборот, больным некоторыми формами гипопитуитаризма, как больным гипофизарным ожирением, адипозо-генитальной дистрофией, кахексией Simmonds'a свойственна сонливость. Во всяком случае гипопитуитарным больным, несмотря на недостаток гипофизарного гормона, сонливость свойственна в большей степени, чем гиперпитуитарным больным, несмотря на избыток у них гипофизарного гормона. Гипофизэктомированные животные, лишенные бромсодержащего гормона, не становятся, несмотря на это лишение, бессонными.

Даже такое сложное проявление высшей нервной деятельности, как чувство материнства, приписывается гипофизу (MacQuenn, Sheard, Wiesner, Williams, Riddle, Bates, Lehr).

На основании приведенных данных можно убедиться, что гипофиз связан с нервной системой анатомически и функционально, что он подвержен влияниям со стороны нервной системы, что он и сам оказывает на нее влияние. Однако, в представлении многих современных эндокринологов эти связь и значение весьма преувеличены.

„Антигенное“ свойство гипофизарных гормонов

В предыдущем изложении неоднократно упоминалось о том, что в ряде случаев физиологические реакции на введение гипо-

физарных препаратов оказываются временными, что при длительном введении этих препаратов орган приходит в состояние рефрактерности к гипофизарному раздражению и перестает отвечать на него, несмотря на продолжающееся введение препарата. Приобретенная нечувствительность желез к гипофизарной стимуляции доказана морфологически и функционально. Это наблюдение послужило источником утверждения об антигенности гипофизарных гормонов, об образовании в организме антигормонов. Такая теория получила подтверждение в виде данных о возможности получения „антигормональных“ сывороток, т. е. иммунных сывороток, реагирующих *in vitro* с гипофизарными препаратами и препятствующих *in vivo* реакции на введенный гипофизарный гормон. При иммунизации гипофизарными препаратами в организм обыкновенно вводится некоторый экстракт, содержащий балластные белки не гормональной природы, потому что гипофизарный гормон в чистом виде неизвестен. Эти балластные белки, как большинство чужеродных белков, антигенны. Такая теория получила подкрепление в виде данных об относительной видовой специфичности гормональных препаратов (не чистых гормонов, но именно гормональных препаратов) гипофиза, о чем было упомянуто раньше. В 1940 г. Emery, Bugelski и Schwabe написали, что причина наступающей при повторном введении гормональных гипофизарных препаратов или при повторной трансплантации гипофиза рефрактерности, неизвестна. Причина может заключаться в потере реактивности именно в данной ткани или в приобретении организмом тем или иным путем способности нейтрализовать стимулирующее влияние гипофизарного гормона. Например, Aron считает, что тиреоидный гормон тормозит влияние гипофизарного тиреостимулина. Нормальная сыворотка тоже препятствует влиянию гипофизарного гормона. Так, нормальная сыворотка связывает или инактивирует гипофизарное вещество, активное для пигментных клеток (Trendelenburg, Kauffmann, Küstner, Biehle). Сыворотка обладает способностью ослаблять или препятствовать антидиуретическому влиянию гипофизарных препаратов (Dietel). Во время беременности сыворотка приобретает способность нейтрализовать гипофизарный вазопрессин, как показало испытание влияния смеси вазопрессина с сывороткой беременных на кровяное давление у кошки. В согласии с этими данными было установлено уменьшение чувствительности у беременных к гипофизарному вазопрессину. Другие гипертонизирующие вещества, как адреналин, эфедрин, симпатол, сывороткой беременных не нейтрализуются (Schockaert, Lambillon). Сыворотка нормальной свинки тормозит тиреотропное влияние гипофиза (Garold).

Так же влияет сыворотка неиммунизированных нормальных кроликов (Scowen), овец (Leser), лошадей (Collip, Anderson).

Fvans и Long (1922) нашли, что длительное введение гипофизарного экстракта вызывает у крысы не только потерю чувствительности к гипофизарной стимуляции, но и остановку спонтанного созревания яичника. В связи с этой остановкой матка приходит в атрофическое состояние, и влагалищный эпителий стойко остается в диэстральном состоянии. Ища разгадку этого явления и придерживаясь взгляда на гипофиз, как на мотор функции половых желез, Collip пытался проследить судьбу введенного гипофизарного гонадотропного гормона в организме животного и нашел, что при повторном введении этот гормон исчезает из крови значительно быстрее, чем после первого введения. Способность тормозить действие гонадотропного гипофизарного вещества не ограничивается сывороткой. Такая же способность свойственна экстрактам печени, селезенки, надпочечника. Это тормозящее вещество извлекается водой. Оно не растворяется или почти не растворяется спиртом, этиловым эфиром и ацетоном. Оно выдерживает высушивание и нагревание без инактивации. Химическое исследование показало, что это не витамин, не холестерин, не белок, не лецитин, не нуклеиновая кислота (Quericio, Cazzola). Engel способность противодействовать гипофизарному росту и гонадотропному влиянию приписывает шишковидной железе. Такое влияние свойственно эпифизу коровы, свиньи, курицы. В эпифизе крысы этого вещества нет. Из шишковидной железы коровы, свиньи и курицы активное против гипофиза вещество получается в виде безбелкового препарата при экстракции высушенного ацетонированного эпифиза подщелоченной водой. Gordon образование вещества, препятствующего гипофизарному влиянию, приписывал селезенке. Но реакция со стороны яичника на гипофизарную трансплантацию после спленектомии не меняется. Так же одинаково реагируют яичник и матка нормальных и спленектомированных крысенышей на введение гонадотропного гипофизарного препарата. Эстральные явления наступают в одно время у нормальных и спленектомированных крысенышей. Иногда введение гипофизарного гормона не вызывает эстральных изменений. Но такое отсутствие эстральной реакции бывает одинаково часто у нормальных и у спленектомированных крыс (Emery, Bugelski, Schwabe). Предположение об образовании антигормонов выдвинуто Collip'ом и Anderson'ом, признавшими гипофизарные гормоны антигенными и способными вызывать образование специфических антигормонов. Первые их данные, послужившие началом исследований об антигормонах, заключаются в уста-

новлении способности сыворотки животных, ставших рефрактерными к гипофизарной стимуляции щитовидной железы, препятствовать тиреостимулирующему влиянию гипофиза на других животных, т. е. в установлении способности пассивно иммунизировать животное к гипофизарному тиреостимулину. Павленко изложила теорию Collip'a так: „для каждого гормона может существовать соответствующий антагонистический гормон, с которым он находится в определенном равновесии. Антигормоны постоянно существуют в нормальном организме, но не проявляют своего действия до тех пор, пока они не отделены от того гормона, с которым сбалансированы, так как последний их маскирует. Антигормон может быть обнаружен лишь в том случае, когда уровень его становится выше уровня гормона, например, после прекращения инъекции данного гормона“. Однако, согласно теории антигенности гипофизарных гормонов, дело не в „сбалансировании“, но именно в образовании антитела в обыкновенном иммунологическом смысле этого слова, и не в проявлении антигормонального свойства сыворотки после прекращения инъекции данного гормона, но в приобретении сывороткой этого свойства именно вследствие введения гормона. Вундер (1939) написал, что „все больше и больше голосов раздается в пользу взгляда на антигормон, как на особую форму антител. Привыкание к гормону представляет собой, повидимому, проявление иммунитета“.

Сыворотка человека при длительном введении гонадотропного гормона приобретает антигормональное свойство. Это свойство появляется через 2—5 месяцев после начала гормонизации, потом нарастает и сохраняется месяцами после прекращения введения гормона. Без введения гипофизарного гонадотропного гормона сыворотка женщины не проявляет антигормонального влияния. Но это свойство приобретается с введением гипофизарных препаратов. Авторы этих данных (Leatham и Arabanel 1942), хотя и отмечают, что более очищенный гормональный препарат проявляет меньшую антигенность, все-таки настаивают на антигенности самого гормона, не гормонального препарата.

Введение конского гонадотропина сообщает антагонистическое свойство сыворотке гипофизэктомированной обезьяны. Этот „антигонадотропин“ появляется через 20—25 дней после начала иммунизации, сохраняется в течение 8 месяцев после конца иммунизации (Smith). Баранья и кроличья антигонадотропная сыворотка предотвращает влияние неочищенных гонадотропных препаратов из гипофиза барана, лошади, коровы. Эти сыворотки препятствуют действию и гонадотропного препарата, приготовленного из гипофиза человека и крысы,

и гонадотропина, приготовленного из сыворотки беременной лошади и из мочи беременной женщины (MacShem, Wolfe, Meyer 1943). Chow (1942) получил из гипофиза гормональный белковый препарат, признанный автором чистым гормоном и названный им метакентрином. Метакентрин антигенен и, как антиген, специфичен. В виду того, что автор считает свой метакентрин свободным от балластного белка, антитело, по его мнению, вырабатывается именно против гормона. Иммунологически метакентрин отличается не только от других белков, полученных из мышцы, из межуточной части гипофиза, из прегипофиза, но и от метакентрина, полученного из гипофиза барана и быка.

Сыворотка кролика, иммунизированного гипофизом свиньи, обладает антигонадотропным свойством. Она тормозит влияние пересаженного гипофиза свиньи на гипофиз неполовозрелой мыши.

Повторное введение гонадотропной сыворотки беременной лошади препятствует реакции яичника на введение гипофизарного препарата, стимулирующего созревание фолликулов в яичнике, и на введение гипофизарного препарата, стимулирующего рост тестикулярной интерстициальной ткани (Fraenkel-Conrat, Heinz, Hao Li, Evans).

Антигенная способность была приписана и мочевому пролану. Так, от повторного введения мочевого пролана сыворотка кролика приобретает способность тормозить реакцию яичника неполовозрелой мыши на введение пролана (Simonet, Michel). После повторного введения пролана сыворотка кролика начинает преципитировать проланные препараты *in vitro* (Вундер). Сыворотка контрольной крысы не изменяет реакцию на пролан в яичнике крольчихи или слегка усиливает ее. Но если крысе повторно вводить пролан, сыворотка ее приобретает способность тормозить реакцию на пролан и у других крыс. После прекращения проланизации „антипроланное“ свойство сыворотки сохраняется 1—2 месяца (Павленко). „При длительном введении пролана гистологическое исследование таких яичников обнаруживает различные степени дегенеративных изменений фолликулярного аппарата яичника и развитие лютеиновой ткани. В крови крольчихи одновременно с этим появляются защитные вещества („антигормоны“), которые способны нейтрализовать действие одновременно введенного пролана. На 20—25 день от начала инъекции пролана содержание „антигормонов“ в крови крольчих достигает такой концентрации, что 1 см³ этой „иммунной“ крови устраняет действие 1 МЕ пролана (титр 1 МЕ:1 см³). При ежедневных инъекциях малых доз пролана проявление защитных веществ в крови крольчихи происходит позднее,

чем при введении больших доз пролана. При продолжении инъекции пролана концентрация антигормонов имеет тенденцию нарастать. Введение „антигормональной“ крови достаточно высокого титра делает крольчиху на несколько дней нечувствительной к введению пролана. Если гормон ввести за несколько часов до „антигормональной“ крови, то специфическое действие пролана уже не подавляется содержащимися в этой крови антагонистическими веществами“ (Павленко). Приведенная цитата производила бы впечатление довольно определенного высказывания в пользу существования антигормона в крови, образующегося в результате повторного введения пролана, если бы автор не брала в кавычки такие слова, как антигормон, иммунная кровь, как будто в этих понятиях она сама усматривает что-то сомнительное, или, по крайней мере, условное.

Hauptstein и Otto описали образование противопроланного вещества у крысы и у кролика от повторного введения мочевого пролана. Кроличья сыворотка, тормозящая реакцию на пролан, сохраняет это свойство после двухчасового нагревания до 56° . Антипроланное вещество содержится в сыворотке и не содержится в эритроцитах. При введении животному больших количеств пролана антипроланная способность появляется раньше. После прекращения введения пролана антипроланное свойство исчезает быстро. Образование антипролана в ответ на введение пролана, повидимому не связано с полом животного. У кролика антигонадотропное вещество появляется даже в тех случаях, где пролан не вызывает гонадотропной реакции (Simonnet, Michel).

Вопрос о видовой специфичности гипофизарного антигена решается разно. С одной стороны, антители, образующиеся после повторного введения гипофиза быка, нейтрализуют препараты гипофиза человека, крысы, кролика, овцы, барана, лошади с таким же успехом, с каким они нейтрализуют влияние препаратов гипофиза быка, т. е. гипофизарный антиген лишен, повидимому, видовой специфичности. Раньше было упомянуто о видовой специфичности гипофизарного метакентрина Chow. Кроме того, имеются данные о том, что антигонадотропное вещество относительно специфично для того вида животного, от которого берется материал для иммунизации (Seley, Gustacus). Дальнейшее исследование показало большое непостоянство и изменчивость видовой специфичности от неуловимых причин. Иногда антиген проявляет черты видовой специфичности, иногда — неизвестно почему — не проявляет (Rowlands, Thompson, Cushing, Parkes). Лактогенные белковые препараты гипофиза быка и барана иммунологически неразличимы (Bischoff, Lyons). Сыворотка, получен-

ная при введении гонадотропного препарата гипофиза быка и барана, нейтрализует гонадотропные экстракты гипофиза быка, барана, лошади, человека. Она нейтрализует и препарат из сыворотки беременной лошади и препарат из мочи беременной женщины. Она подавляет образование гонадотропного гормона в гипофизе кролика, крысы и собаки. Но антигонадотропная сыворотка быка, тормозящая гонадотропную секрецию и нейтрализующая гонадотропные препараты гипофиза млекопитающих, оказывается неактивной против гипофиза курицы (Parkes, Rowlands, Kupfermann, Melish, MacShan). И наоборот, сыворотка кролика, иммунизированного куриным гипофизом, тормозящая активность куриного гипофиза, неактивна против гонадотропных препаратов бараньего гипофиза (Melish, MacShan, Kupfermann).

После повторного введения гипофизарного тиреостимулина сыворотка животного приобретает способность препятствовать гипофизарной стимуляции щитовидной железы (Oudet).

После повторного введения кроликам и обезьянам гипофизарного пролактина сыворотка не приобретает способности препятствовать реакции голубинового зоба на пролактин. Но такая сыворотка, повидимому, ограничивает лактацию, так как от введения ее кормящей мыши потомство этой мыши растет несколько хуже, чем потомство контрольной кормящей мыши (Joung).

Таким образом, из приведенных данных получается впечатление, что гипофизарные гормоны, в противоположность старым взглядам на гормоны, как на соединения, лишенные иммунологической специфичности, обладают антигенностью. Повторное введение их вызывает образование антител, обнаруживаемых: 1) по реакции сыворотки с антигеном *in vitro*, 2) по торможению реакции на введенный гормон *in vivo*, 3) по возможности пассивной иммунизации такой сывороткой. Однако, несмотря на это, ряд данных заставляет отказаться от признания антигенности гипофизарных гормонов. Дело в том, что при иммунизации гипофизарными гормонами антигеном обычно служат белковые препараты, содержащие негормональные белковые вещества, обладающие, подобно большинству белков, и видовой и тканевой иммунологической специфичностью. Например, в цитированных опытах Oudet, говорящих, что после повторного введения тиреостимулина сыворотка приобретает антитиреотропное свойство, указано, что сыворотка препятствует влиянию только того препарата, которым было иммунизировано животное. Но она не препятствует тиреостимулирующему влиянию прегландола с его тиреостимулином, т. е. не препятствует влиянию гормона, т. е. не содержит настоящего антигормона. На основании

такого сопоставления, Oudet приходит к выводу, что анти-тиреостимулинное влияние сыворотки нельзя приписать наличию в ней специфического антигормона. Анти-тиреостимулинная сыворотка реагирует не с гормоном, но с антигенными веществами, примешивающимися к гормону в плохо очищенном препарате. Этим объясняется и видовая специфичность анти-тиреостимулиновых сывороток при отсутствии видовой специфичности тиреотропного гормона (Kindermann, Eichbaum). После повторного введения тиреотропного препарата человеческого гипофиза сыворотка кролика проявляет антагонистическое влияние по отношению к гормону человеческого гипофиза, но не по отношению к гормонам гипофиза коровы и свиньи. После введения тиреотропного препарата бычьего гипофиза сыворотка кролика действует антагонистично против тиреотропных препаратов гипофиза быка, человека, свиньи. Автор этих опытов Кабак приходит к выводу, что образование антагонистических веществ в организме животных, которым вводятся тиреотропные препараты, является „не гормональной, а своеобразной иммунологического типа реакцией“.

Павленко при изложении антипроланых свойств сыворотки животных, иммунизированных проланом, написала: „Наличие антигормонов в крови животных тормозит только специфические реакции фолликулярного аппарата на пролан, что же касается дегенеративных изменений в строме и в сосудах яичников, то вредное действие длительных инъекций пролана, как видно, образовавшимися антигормонами не устраняется“. Таким образом, вредное влияние пролана остается, несмотря на наличие антипролана, т. е. пролан сохраняет свою силу. В чем же тогда доказательство антипроланного свойства сыворотки, если именно антипроланно она не действует? По данным Simonnet и Michel'я, сыворотка кролика, иммунизированного мочевым проланом, препятствует реакции только на пролан, но не на гипофизарный гонадотропный гормон. Если же сыворотка не препятствует влиянию гонадотропного гормона, то вряд ли она содержит антигормон. Гораздо более вероятным кажется, что вмешательство в проланную реакцию определяется наличием не антигормона (реактивность к гормону сохраняется, несмотря на введение такой „антигормональной“ сыворотки), но какого-то вещества, реагирующего с примесями к гормону, но не с самим гормоном. По данным Вундера, хотя он и озаглавил свою работу „Взаимодействие гормона и антигормона in vitro“, оказывается, что, несмотря на положительную реакцию преципитации, в смеси пролана с антипроланом в течение нескольких часов пребывания ее в термостате разрушения пролана нет.

Simonnet и Michel испытывали антигенное свойство пяти гормональных гонадотропных препаратов, полученных из мочи беременных и кастрированных женщин, из сыворотки беременной лошади, из гипофиза лошади и из гипофиза быка. Иммунизация каждым из этих препаратов дает сыворотку, реагирующую только с данным препаратом и не препятствующую влиянию гонадотропного гормона другого препарата. Только сыворотка кролика, иммунизированного гипофизом лошади, препятствует влиянию препарата из сыворотки беременной лошади. Это вполне понятно, если учесть видовую одинаковость белка лошадиного гипофиза и лошадиной крови. Также понятно, почему сыворотка кролика, иммунизированного гормоном мочи беременной женщины, препятствует реакции на препарат из мочи кастрированной женщины. Howell и Soskin получили сыворотку, связывающую комплемент и преципитирующую с экстрактом мочи беременной женщины после иммунизации этим последним экстрактом. Однако, это не был антигормон, потому что аналогичный результат был получен и с иммунизацией кролика таким же экстрактом мочи небеременной женщины, лишенной гормональной активности. От введения птицам сыворотки кролика, иммунизированного гипофизом быка и лошади, препаратом мочи беременной женщины и препаратом сыворотки беременной лошади, ни в оперении, ни в состоянии гребня птиц не наступило изменения, которое позволило бы думать об угнетении гонадотропности гипофиза (Parkes, Rowlands).

Таким образом, получается впечатление, что если антитела при иммунизации гипофизарными препаратами и образуются, то это не антигормоны, но только антитела против данного белкового препарата, т. е. против балластных антигенных соединений, содержащихся в экстрактах и не имеющих отношения к гормону. Позже и сам Collip усомнился в антигормональной природе антител, возникающих при иммунизации гипофизарными гормональными препаратами. В 1941 г. Collip и Thompson привели данные о неспецифичности и независимости количества тормозящих веществ от титра преципитации и от связывания комплемента с антигеном, что эти авторы приводят, как аргумент против природы антитела образовавшегося вещества.

Иммунизация гипофизом вызывает образование амбоцептора, связывающего комплемент. В этом отношении антигенность прегипофиза оказалась значительно выше антигенности нейрогипофиза (Сосновик). Интересно, что, описывая действие антигонадотропной сыворотки, Meyer, Kupferman и Finerty описывают, повидимому, цитотоксическую стимуляцию гипофиза, впрочем, не называя ее цитотоксической сти-

муляцией. Наряду с гистологическими изменениями в гипофизе в виде увеличения числа и размера базофильных клеток и в виде уменьшения числа хромофобных элементов, в гипофизе происходит усиление гонадотропности, что выражается преждевременным половым созреванием неполовозрелых крыс и гипертрофией яичника у взрослой крысы. Несмотря на такой ясный гонадотропный эффект, авторы почему-то в этой же статье пишут, что антигонадотропная сыворотка препятствует влиянию не только вводимого, но и собственного гонадотропного гормона. Усиление гонадотропности гипофиза под влиянием „антигонадотропной“ сыворотки доказывается и опытами с трансплантацией гипофиза от животного, которому вводилась антигонадотропная сыворотка. Повидимому, дело заключается в характерном специфическом стимулирующем влиянии малой дозы цитотоксической специфической сыворотки, подобно влиянию сыворотки, цитотоксической для надпочечника, и сыворотки, специфической для клеток физиологической системы соединительной ткани (Богомолец).

*Цена 45 рублей
переплет 5 рублей.*

Корректор Н. В. Семенко.

Литредактор Е. А. Дробязко.

БФ 01676. Заказ № 57/2. Тираж 6000 экз. Формат бумаги 64×92. Печать листов 48¹/₄. Учетно-авт. листов 50. Сдано в типографию 8/XII—1945 г.
Подписано к печати 15/VI—1946 г.

Типография издательства АН УССР, Киев, ул. Чудновского, 2.

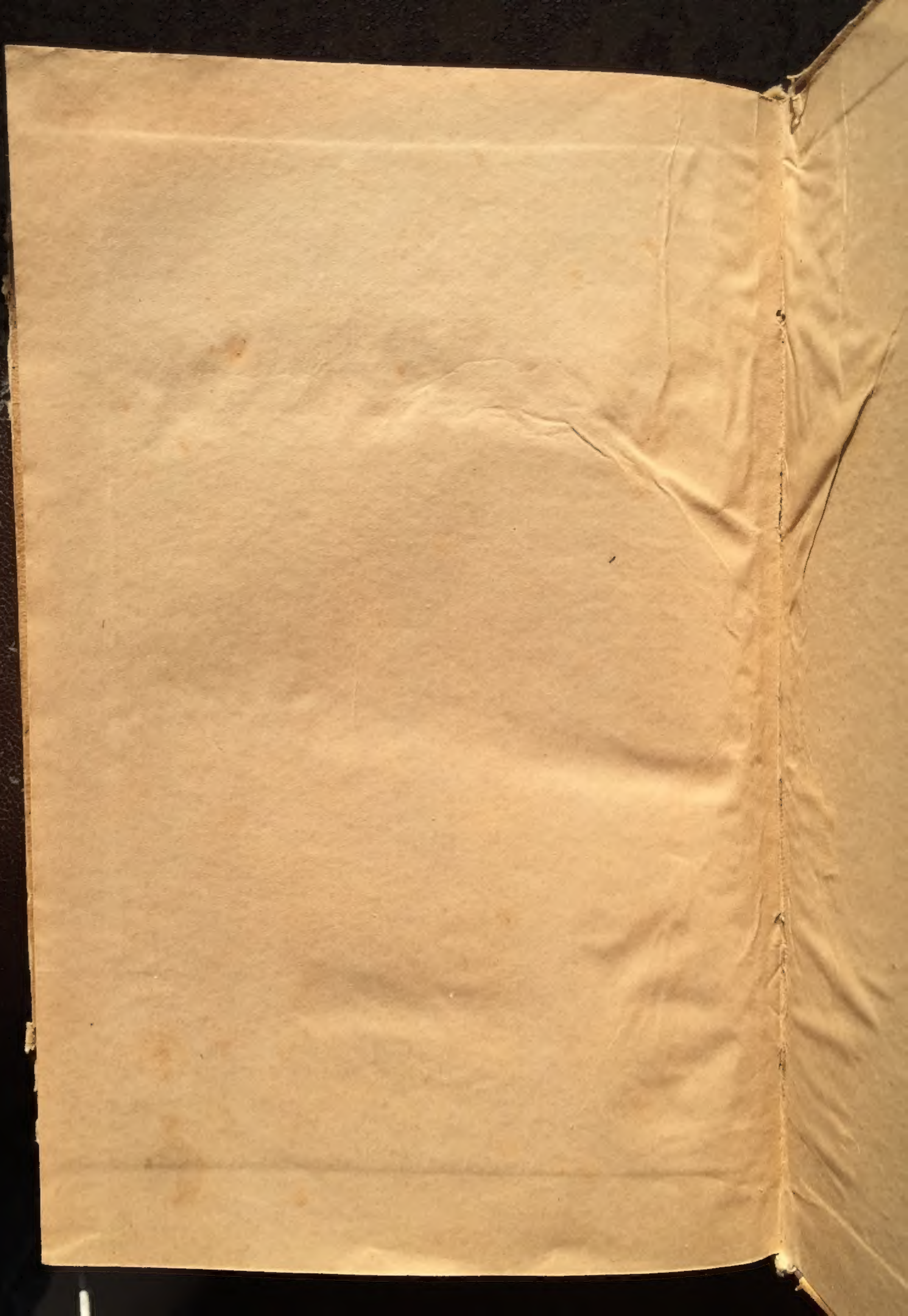
ЗАМЕЧЕННЫЕ ОПЕЧАТКИ:

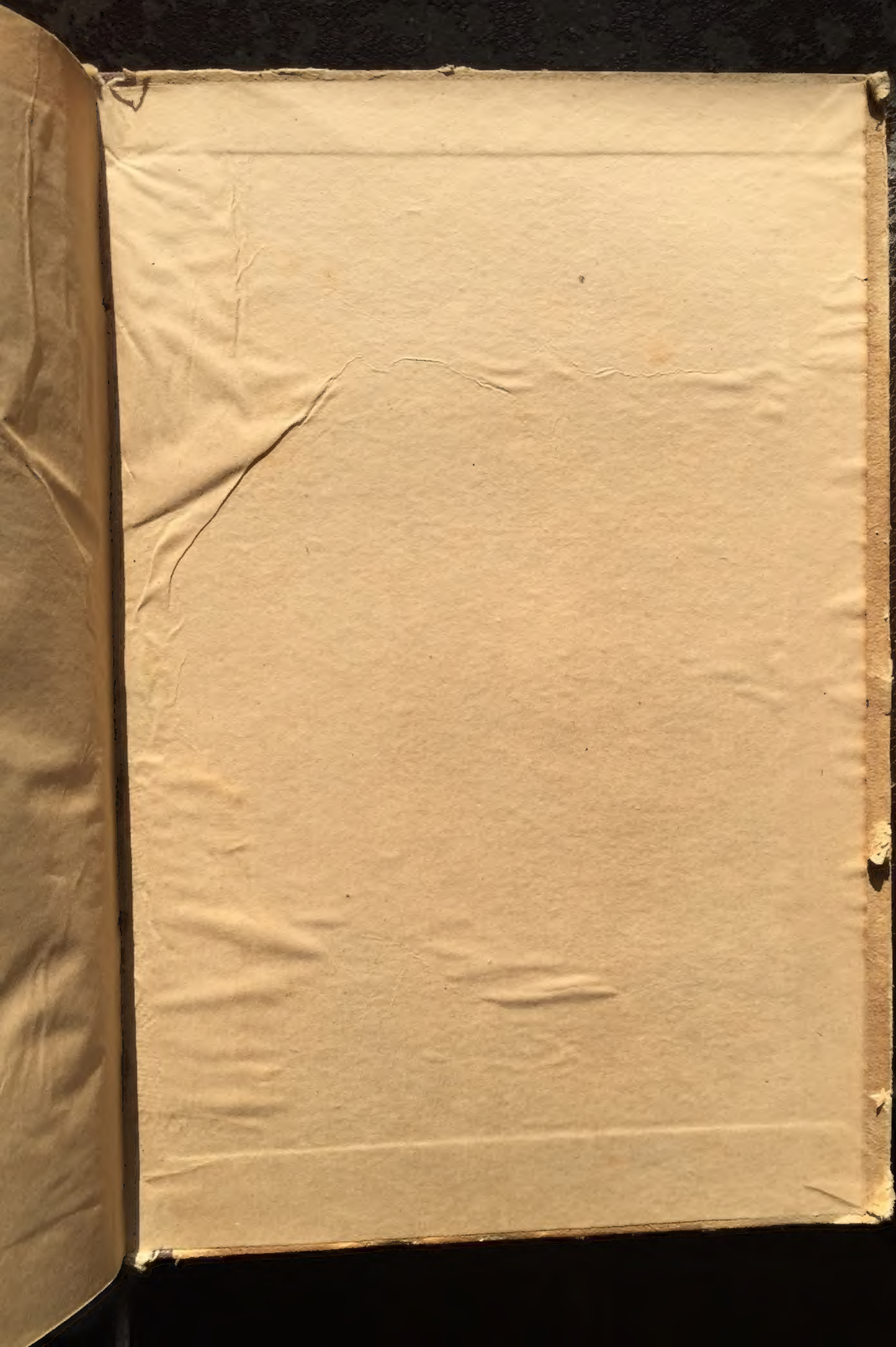
Стран.	Строка	Напечатано:	Надо читать:
13	6 св.	Rossy	Roussy
33	5 св.	Gunn	Gunn
58	3 сн.	Warburg	Thunberg
65	20 св.	Obermann	Overman
74	13 сн.	Kuher	Kuhn
75	4 св.	Dull	Drill
84	19 св.	Деркал	Деркач
119	20 сн.	Hega	Haga
124	8 св.	Shinole	Shinobe
126	10 св.	Asceli	Ascoli
145	17 сн.	Keindler	Kreindler
151	2 св.	Müller	Möller
153	2 сн.	Theler	Thaler
200	8 св.	Lawes	Lewes
204	14 св.	Barack	Barac
206	25 св.	Goldnel	Goldner
224	13 св.	Ogato	Osato
229	4 св.	Piskun	Pinkus
231	12 св.	Asher	Allen
260	9 св.	Matzger	Metzger
281	12 сн.	Anderodias	Andrerodias
296	4 сн.	Grey	Gley
309	20 сн.	Albanes	Albanese
310	5 св.	Chahowitch	Chahovitch
328	18 сн.	Kuizenga	Kruizenga
335	1 св.	Graunt	Gaunt
350	14 сн.	Bonza	Borze
363	6 св.	Zukermann	Zuckermann
367	5 св.	Samartino	Sammartino
370	14 св.	Maus	Maas
380	17 сн.	Zwerner	Zwemer
380	15 сн.	Compele	Compere
381	8 сн.	Fruszkowski	Truszkowski
389	20 св.	Fieschi van, Herwerden	Fieschi, van Herwerden
394	9 св.	Millradt	Milbradt
435	2 сн.	Szent, Györgyi	Szent-Györgyi
437	22 св.	Mouriquand	Mauriquand

Автор Ф. А. Дробляко
 Изд. 1-е, 1945 г.
 1-й тираж 100 экз.
 2-й тираж 100 экз.

Стран.	Строка	Напечатано:	Надо читать:
437	25 св.	Mouriquand	Mauriquand
447	2 св.	Kirsch	Kisch
469	21 св.	Kepinow	Kepinov
469	16 св.	"	"
477	21 св.	Wiecheds	Wiechels
490	14 св.	Block	Brock
525	20 св.	Huert	Huet
526	7 св.	MacCorquodale	MacCorquadale
545	1 св.	Widovsky	Widodsky
605	3 св.	Cafford	Gafford
609	9 св.	Vesale	Visale
609	10 св.	Mohroe	Monroe
609	3 св.	Garus	Carcus
635	21 св.	Benhamon	Benhamou
636	12 св.	van der Strickt	van der Strich
640	17 св.	Eward	Ewald
640	14 св.	Heckter	Hunter
651	13 св.	Tourne	Towne
666	8 св.	Gesk	Gask
677	19 св.	Dick	Pick
696	10 св.	Collin	Collip
696	2 св.	Rest	Best
702	19 св.	Hogler	Hogben
710	16 св.	Greud	Freud
710	11 св.	Laquiur	Laqueur
716	10 св.	Goldner	Gardner
719	5 св.	Asdal	Asdall
723	20 св.	Mellosky	McClosky
723	3 св.	Cleghom	Cleghorn
733	16 св.	Madoun	Madoun
738	2 св.	MacShem	MacShen

W. J. ...
H. ...
H. ...
H. ...
Mac ...
Widodski
Gifford
Visele
Monroe
Carous
Benhamou
van der Strich
Ewald
Hunter
Towne
Cask
Pick
Collip
Best
Hogben
Friend
Laquet
Gardner
Adali
McClosky
Cleglorn
Madoun
Mac Shen





Цена 48 руб.

THE
JOURNAL
OF
THE
AMERICAN
HISTORICAL
ASSOCIATION
FOR
THE
YEAR
1943

1943